

Многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения препарата Акатинол Мемантин, 20 мг (однократный прием) в сравнении с препаратом Акатинол Мемантин, 10 мг (двукратный прием) у пациентов с сосудистой деменцией

© С.И. ГАВРИЛОВА¹, И.В. КОЛЫХАЛОВ¹, Н.М. МИХАЙЛОВА¹, Е.В. ПОНОМАРЕВА¹, Я.Б. ФЕДОРОВА¹, В.Э. МЕДВЕДЕВ², В.И. ФРОЛОВА², Е.В. ГУШАНСКАЯ², И.В. ЛИТВИНЕНКО³, А.Ю. ЕМЕЛИН³, В.Ю. ЛОБЗИН³, А.В. КАШИН³, М.М. ТАНАШЯН⁴, М.В. КАЧАНОВА⁵, А.В. КНЯЗЕВ⁵, М.И. ГОНИК⁵

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

⁵ООО «Мерц Фарма», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Акатинол Мемантин, 20 мг (прием 1 раз в сутки) в сравнении с препаратом Акатинол Мемантин, 10 мг (прием 2 раза в сутки) у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой сосудистой деменцией.

Материал и методы. В исследование были включены 130 пациентов 50–85 лет обоих полов с инструментально и клинически подтвержденной умеренно выраженной и умеренно тяжелой сосудистой деменцией. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Первую группу составили 65 пациентов, получавших Акатинол Мемантин, 20 мг 1 раз в сутки, 2-ю группу — 65 пациентов, получавших Акатинол Мемантин, 10 мг 2 раза в сутки в течение 24 нед. Применялись клинический и статистический методы исследования. Использовались шкала оценки болезни Альцгеймера, когнитивная подшкала (ADAS-cog), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), шкала общего клинического впечатления (CGI-S и CGI-I) для оценки состояния пациента и тяжести заболевания, шкала оценки депрессии Гамильтона (HAM-D). Проводился сбор и анализ нежелательных явлений.

Результаты. При оценке первичного критерия эффективности через 24 нед была выявлена статистически значимая положительная динамика по шкале ADAS-cog: в 1-й группе суммарный балл составил 27,2±8,76 (абсолютная разница с исходным 3,5 балла; $p<0,01$), во 2-й группе — 26,1±7,86 (абсолютная разница с исходным 2,5 балла; $p<0,01$); статистически значимых различий между группами не отмечено. Изменения суммарного балла по шкале ADAS-cog через 12 нед и MMSE через 4, 12 и 24 нед были статистически значимыми в обеих группах в сравнении с исходными показателями при отсутствии достоверных различий между группами. Отмечено статистически значимое улучшение по шкалам CGI-S и CGI-I в обеих группах. Показана удовлетворительная безопасность и хорошая переносимость препарата в обеих группах.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют неменьшую эффективность и безопасность препарата Акатинол Мемантин, 20 мг (прием 1 раз в сутки) в сравнении с препаратом Акатинол Мемантин, 10 мг (прием 2 раза в сутки) у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой сосудистой деменцией.

Ключевые слова: Акатинол Мемантин, сосудистая деменция, когнитивные нарушения, эффективность.

Информация об авторах:

Гаврилова С.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

Колыхалов И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2358-1579>

Михайлова Н.М. — <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

Пономарева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

Федорова Я.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-3150-6229>

Медведев В.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Фролова В.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2261-3812>

Гушанская Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9866-9746>

Автор, ответственный за переписку: Гаврилова С.И. — e-mail: sigavrilova@yandex.ru

Литвиненко И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Емелин А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>

Лобзин В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Кашин А.В. — <https://orcid.org/0009-0006-0248-6640>

Танашян М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Качанова М.В. — <https://orcid.org/0009-0003-6249-0447>

Князев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9008-4612>

Гоник М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>

Как цитировать:

Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Михайлова Н.М., Пономарева Е.В., Федорова Я.Б., Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Кашин А.В., Танашян М.М., Качанова М.В., Князев А.В., Гоник М.И. Многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения препарата Акатинол Мемантин, 20 мг (однократный прием) в сравнении с препаратом Акатинол Мемантин, 10 мг (двукратный прием) у пациентов с сосудистой деменцией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(2):69–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412402169>

Multi-center open comparative randomized study of efficacy and safety of Akatinol Memantine 20 mg (single-doses) vs Akatinol Memantine 10 mg (double-doses) in patients with vascular dementia

© S.I. GAVRILOVA¹, I.V. KOLYKHALOV¹, N.M. MIKHAYLOVA¹, E.V. PONOMAREVA¹, YA.B. FEDOROVA¹, V.E. MEDVEDEV², V.I. FROLOVA², E.V. GUSHANSKAYA², I.V. LITVINENKO³, A.YU. EMELIN³, V.YU. LOBZIN³, A.V. KASHIN³, M.M. TANASHYAN⁴, M.V. KACHANOVA⁵, A.V. KNYAZEY⁵, M.I. GONIK⁵

¹Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

⁵Merz Pharma LLC, Moscow, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the efficacy and safety of the drug Akatinol Memantine, 20 mg (once daily) in comparison with the drug Akatinol Memantine, 10 mg (twice daily) in patients with moderate to moderate severe vascular dementia.

Material and methods. The study included 130 patients aged 50–85 years of both sexes with instrumentally and clinically confirmed vascular dementia. The patients were randomized into 2 groups. Group I consisted of 65 patients receiving Akatinol Memantine, 20 mg once daily, group II — 65 patients receiving Akatinol Memantine, 10 mg twice daily for 24 weeks. Clinical, parametric and statistical research methods were used. The Alzheimer's disease assessment scale, the cognitive subscale (ADAS-cog), the short mental Status Assessment Scale (MMSE) and the general clinical impression scale for patients condition and illness severity (CGI-C and CGI-S) and the Hamilton Depression Rating scale (HAM-D) were used. Adverse events were collected and analyzed.

Results. At week 24, both groups showed statistically significant positive change in ADAS-cog total score: in group I the total score was 27.2 ± 8.76 points (absolute difference from baseline 3.5 points; $p < 0.01$), and in group II — 26.1 ± 7.86 points (absolute difference from baseline 2.5 points; $p < 0.01$) with no statistically significant differences between groups. Evaluation of secondary efficacy criteria (change in ADAS-cog total score at week 12 and MMSE at weeks 4, 12, and 24) also revealed statistically significant benefit in both groups compared to baseline with no significant differences between groups. Statistically significant improvement was noticed on CGI-S and CGI-C scales in both groups. Akatinol Memantine was safe and well tolerated in both groups.

Conclusion. The study showed no lesser efficacy and safety of Akatinol Memantine, 20 mg (once daily) compared to Akatinol Memantine, 10 mg (twice daily) in patients with moderate and moderately severe vascular dementia.

Keywords: Akatinol Memantine, vascular dementia, cognitive impairment, efficacy.

Information about the authors:

Gavrilova S.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

Kolykhalov I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2358-1579>

Mikhaylova N.M. — <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

Ponomareva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

Fedorova Ya.B. — <https://orcid.org/0000-0002-3150-6229>

Medvedev V.E. — <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Frolova V.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2261-3812>

Gushanskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9866-9746>

Corresponding author: Gavrilova S.I. — e-mail: sigavrilova@yandex.ru

Litvinenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Emelin A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>

Lobzin V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Kashin A.V. — <https://orcid.org/0009-0006-0248-6640>

Tanashyan M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Kachanova M.V. — <https://orcid.org/0009-0003-6249-0447>

Knyazev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9008-4612>

Gonik M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>

To cite this article:

Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Mikhaylova NM, Ponomareva EV, Fedorova YaB, Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, Litvinenko IV, Emelin AY, Lobzin VYu, Kashin AV, Tanashyan MM, Kachanova MV, Knyazev AV, Gonik MI. Multi-center open comparative randomized study of efficacy and safety of Akatinol Memantine 20 mg (single-doses) vs Akatinol Memantine 10 mg (double-doses) in patients with vascular dementia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(2):69–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412402169>

Сосудистая деменция (СоД) представляет собой клинически значимое и стойкое нарушение когнитивных функций, имеющее доказанную причинно-следственную связь с цереброваскулярным заболеванием и приводящее к ухудшению повседневного функционирования и возникновению поведенческих и психотических расстройств [1]. СоД является вторым наиболее распространенным типом тяжелых когнитивных нарушений после болезни Альцгеймера [2]. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, на ее долю приходится от 15 до 20% всех случаев деменции в Северной Америке и Европе, а также 30% в Азии и развивающихся странах [3].

СоД вызывает постоянное и необратимое ухудшение качества жизни пациента, что приводит к значимому социально-экономическому бремени для здравоохранения, общества и семьи пациента [3].

Развитие СоД может быть обусловлено различными сосудистыми механизмами, приводящими к поражению мозговой паренхимы, в виде церебральных инфарктов, изменений белого вещества, макро- и микрокровоизлияний. Традиционно факторы риска развития сосудистой деменции связываются с риском инсульта и других цереброваскулярных заболеваний. Во многих эпидемиологических исследованиях показана связь повышенного артериального дав-

ления, гипергликемии, инсулинорезистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета, гиперлипидемии, ожирения, курения, снижения физической активности, несоблюдения гипохолестеринемической диеты с повышенным риском развития СоД [2, 4]. Такие же связи установлены и в отношении целого ряда сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний: ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, облитерирующих заболеваний периферических сосудов, хронических заболеваний почек [5, 6]. К развитию СоД также может привести отложение β -амилоидного белка в мозговых кровеносных сосудах (так называемая церебральная амилоидная ангиопатия) [6].

Известно, что СоД в рамках текущей классификации может быть отнесена к тяжелым сосудистым когнитивным расстройствам (СКР), которые в свою очередь представляют достаточно гетерогенную группу состояний, связанных с нарушениями когнитивного статуса вследствие цереброваскулярного повреждения [7].

Лечение пациентов с СоД представляет крайне непростою задачу, алгоритмы медикаментозной терапии различных вариантов не разработаны и назначение большинства лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке, не всегда патогенетически обосновано, многие препараты не имеют доказательной базы, а их эффективность не подтверждена в многоцентровых исследованиях.

Таким образом, коррекция сосудистых факторов риска является важным направлением профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений, в то время как нет единых стандартов медикаментозного лечения СоД, одобренных международными регуляторными органами. Тем не менее существуют доказательства обоснованности применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИХЭ) и мемантина (неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартатного (NMDA), рецептора) у пациентов с сосудистой деменцией [8, 9]. Разработанные для лечения деменции альцгеймеровского типа, они продемонстрировали свою эффективность в многочисленных клинических исследованиях. Ряд общих механизмов развития когнитивного дефицита при нейродегенеративном и сосудистом процессах, практически облигатное развитие нейродегенеративных изменений при цереброваскулярной патологии обосновывают научные и клинические предпосылки к назначению базисных антидементных препаратов при СоД. Немаловажным при выборе тактики лечения пожилых больных является учет не только эффективности, но и безопасности долгосрочной терапии [10, 11].

Мемантин (Акатинол Мемантин) является селективным блокатором NMDA рецепторов, механизм действия которого связывают с модулированием глутаматергической передачи [12]. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (MMM-300, MMM-500) анализировалась эффективность мемантина в дозе 10 мг 2 раза в сутки при сосудистой деменции легкой или умеренной выраженности. В обоих исследованиях были получены сходные результаты. Отмечались статистически значимые изменения когнитивных функций и тенденция к улучшению функционального состояния пациентов спустя 28 нед терапии. При этом более значимые положительные эффекты мемантина наблюдались в подгруппах пациентов с исходно большей выраженностью деменции. Мемантин показал хорошую переносимость с частотой возникновения побочных эффектов, сравнимой с плацебо [13, 14].

В отечественных исследованиях также было продемонстрировано, что применение мемантина в дозе 20 мг/сут у пациентов с СоД связано с улучшением когнитивных функций [12, 15]. Кроме того, в России одобрено использование мемантина (Акатинол Мемантин, 10 мг) для лечения сосудистой деменции всех степеней тяжести. При этом важно отметить, что, согласно актуальным Клиническим рекомендациям Минздрава России, пациентам с СоД показано назначение мемантина в дозе 20 мг/сут для коррекции когнитивного дефицита и улучшения общего функционирования.

Возможность приема препарата в дозе 20 мг 1 раз в сутки подтверждена фармакокинетическими исследованиями, которые продемонстрировали длительный (60–80 ч) период полувыведения мемантина и его 100% биодоступность. Проведенные клинические исследования показали, что однократный режим дозирования при болезни Альцгеймера сопоставим по эффективности и безопасности со стандартной двухразовой схемой приема [16–19]. Применение при сосудистой деменции такой лекарственной формы препарата, как Акатинол Мемантин, 20 мг, позволит сделать более удобным прием препарата, что в свою очередь может обеспечить высокую приверженность пациента лечению и необходимый терапевтический эффект.

Таким образом, целью проведения настоящего исследования явилось сравнение эффективности и безопасности применения препарата Акатинол Мемантин, 20 мг («Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», Германия) — прием 1 раз в сутки, с препаратом Акатинол Мемантин, 10 мг («Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», Германия) — прием 2 раза в сутки у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой сосудистой деменцией.

Материал и методы

Исследование было спланировано как многоцентровое открытое сравнительное проспективное клиническое исследование в параллельных группах и проводилось в 4 исследовательских центрах Москвы и Санкт-Петербурга с 2018 по 2022 г.

Критерии включения: в исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 50 до 85 лет с умеренно выраженной и умеренно тяжелой СоД, с оценкой от 10 до 20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), 7 баллов и более по ишемической шкале Хачинского (HIS) и инструментальным подтверждением диагноза (данные КТ или МРТ) в анамнезе.

Критерии не включения: пациенты не включались в исследование при наличии болезни Альцгеймера и вторичных типов деменции, клинически значимых неврологических или психических нарушений, тяжелой депрессии (оценка по шкале Гамильтона (HAM-D) >18), тяжелых, нестабильных и декомпенсированных соматических заболеваний.

После проведения скрининга в исследование были включены 130 пациентов (36 (27,7%) мужчин и 94 (72,3%) женщины) с умеренно выраженной и умеренно тяжелой сосудистой деменцией, которые были распределены на 2 группы методом блоковой рандомизации. Первую группу составили 65 пациентов (17 (26,2%) мужчин, 48 (73,8%) женщин, средний возраст $75,4 \pm 6,27$ года), получавших Акатинол Мемантин, 20 мг 1 раз в сутки. Вторую группу составили 65 пациентов (19 (29,2%) мужчин, 46 (70,8%) женщин, средний возраст $74,2 \pm 7,50$ года), по-

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики пациентов
Table 1. Demographic and baseline data

Параметр	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=65)	p
Мужчины, n (%)	17 (26,2)	19 (29,2)	>0,05
Женщины, n (%)	48 (73,8)	46 (70,8)	>0,05
Возраст, годы (M±SD)	75,4±6,27	74,2±7,50	0,46
Рост, см (M±SD)	164,1±8,24	165,2±7,82	0,30
Масса тела, кг (M±SD)	68,6±11,36	70,1±11,09	0,66
Пациенты с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	18 (27,7)	20 (30,8)	0,70
Пациенты с артериальной гипертензией, n (%)	62 (95,4)	64 (98,5)	0,31
Пациенты с ишемической болезнью сердца, n (%)	47 (72,3)	46 (70,8)	0,85
Пациенты, получающие антигипертензивную терапию, n (%)	56 (86,2)	61 (93,9)	0,14

Примечание. За 100% принято число рандомизированных пациентов в каждой группе. Здесь и в табл. 2: p — критерии Манна—Уитни/Пирсона χ^2 (стат. значимость отличий между группами).
Note. The number of randomized patients in each group is taken as 100%. Here and in tables 2: p — the Mann—Whitney/Pearson χ^2 tests (stat. significance of the differences between the groups).

Таблица 2. Исходные значения в исследуемых группах при оценке по шкалам (M±SD)
Table 2. Scales scores in the study groups at baseline (M±SD)

Шкала	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=65)	p
HIS, суммарный балл	9,9±2,00	9,9±2,24	0,74
MMSE, суммарный балл	16,8±2,48	17,5±2,22	0,09
ADAS-cog, суммарный балл	30,7±7,63	28,5±6,72	0,12
HAM-D, суммарный балл	6,8±2,86	6,6±2,58	0,54
IADL, суммарный балл	3,0±1,70	3,1±1,83	0,71
CGI-S, n (%)			
3 балла	3 (4,6)	1 (1,5)	>0,05
4 балла	22 (33,8)	28 (43,1)	
5 баллов	35 (53,8)	35 (53,8)	
6 баллов	5 (7,7)	1 (1,5)	

лучавших Акатинол Мемантин, 10 мг 2 раза в сутки. Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование (популяция SES, FAS), составил 74,8±6,91 года. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим характеристикам, наличию сопутствующих заболеваний и терапии, а также по исходным показателям нейропсихологического тестирования и других шкал. Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1 и 2.

Длительность приема препаратов составляла 6 мес (24 нед ± 15 дней). Дизайн исследования предусматривал проведение скрининга (визит 0, в течение 2 нед. до визита 1), рандомизацию (визит 1, день 0), телефонный контакт (2 нед ± 3 дня), визит 2 (4 нед ± 5 дней), визит 3 (12 нед ± 5 дней) и визит 4 (24 нед ± 5 дней).

Во время скрининга, после подписания формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании пациентом и ухаживающим лицом, проводилось начальное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, оценку когнитивного статуса пациента по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), наличия депрессии по шкале Гамильтона (HAM-D), лабораторное и инструментальное обследование. На визите 1 пациен-

ты были разделены на две группы методом блоковой рандомизации: 1-ю группу (Акатинол Мемантин, 20 мг, прием 1 раз в сутки) и 2-ю группу (Акатинол Мемантин, 10 мг, прием 2 раза в сутки) в соотношении 1:1. Для этих целей использовалось программное обеспечение Statistica 10.0.

На визите 1 проводились: оценка когнитивного статуса пациентов с использованием шкалы оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала (ADAS-cog), оценка тяжести заболевания пациента с использованием шкалы общего клинического впечатления (CGI-S); оценка повседневной активности пациентов с использованием шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL). На последующих визитах динамика состояния пациентов оценивалась с использованием следующих психометрических шкал: ADAS-cog, MMSE, CGI-S, CGI-C, HAM-D. Кроме того, на всех визитах пациенты проходили физикальное обследование (неврологический осмотр, измерение температуры тела, определение артериального давления и частоты сердечных сокращений). Также оценивалась безопасность исследуемых препаратов.

Дизайн исследования предполагал следующий режим дозирования исследуемого препарата: во время периода титрации дозы в 1-й группе (Акатинол Мемантин, 20 мг) па-

циенты получали на 1-й неделе 5 мг утром, на 2-й — 10 мг утром, на 3-й — 15 мг утром, на 4-й и до окончания лечения — 20 мг утром; во 2-й группе (Акатинол Мемантин, 10 мг) на 1-й неделе — 5 мг утром, на 2-й — 10 мг утром, на 3-й — 10 мг утром и 5 мг днем, на 4-й и до окончания лечения — 10 мг утром и 10 мг днем.

В рамках текущего протокола были выделены первичные, вторичные и дополнительные критерии эффективности, по которым осуществлялась оценка эффективности проводимой терапии.

Первичным критерием эффективности было изменение от исходного уровня суммарного балла по шкале ADAS-cog через 24 нед терапии (визит 4). Широкое применение в клинических исследованиях шкалы ADAS-cog у пациентов как с болезнью Альцгеймера, так и с сосудистой деменцией в качестве критерия эффективности терапии показывает схожие и однонаправленные изменения и достаточную чувствительность этой шкалы у обеих категорий пациентов в отношении изменения когнитивных функций [13, 14, 20]. В связи с этим использование шкалы ADAS-cog в нашем исследовании было методологически обосновано.

Вторичными критериями эффективности являлись: изменение от исходного уровня суммарного балла по шкале ADAS-cog через 12 нед; изменение от исходного уровня суммарного балла по шкале MMSE через 4, 12 и 24 нед; оценка динамики состояния пациента по шкале CGI-S через 4, 12 и 24 нед; изменение от исходного уровня тяжести заболевания по шкале CGI-S через 24 нед. Дополнительным критерием эффективности было изменение от исходного уровня суммарного балла по шкале IADL через 12 и 24 нед.

Информация о возникновении нежелательных и серьезных нежелательных явлений (НЯ/СНЯ) фиксировалась на всем протяжении исследования.

Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации согласно международным стандартам GCP, было одобрено Минздравом России (разрешение Минздрава России №40 от 26.01.17) и Советом по этике Минздрава России, а также локальными Этическими комитетами центров, принимавших участие в исследовании.

Статистический анализ показателей эффективности проводился с использованием данных популяции FAS (Full Analysis Set — подгруппа пациентов, получавших лечение, у которых есть исходные и, по крайней мере, один из последующих показателей для оценки эффективности) и дополнительно данных популяции PPS (Per Protocol Set — пациенты группы FAS, у которых не было значимых отклонений от протокола) в целях повышения чувствительности, только для первичного критерия эффективности. Анализ параметров безопасности — с использованием данных популяции SES (Safety Evaluation Set — группа пациентов, получивших исследуемые препараты как минимум 1 раз).

Для заполнения пропущенных данных использовался метод переноса данных последнего наблюдения вперед (Last Observation Carried Forward — LOCF). Для описания распределения количественных признаков были использованы такие параметры, как количество наблюдений (n), среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Данные были сгруппированы по срокам наблюдения. Для описания качественных признаков было определено абсолютное и процентное значение (n , %) с представлением данных в виде частотных таблиц по срокам наблюдения.

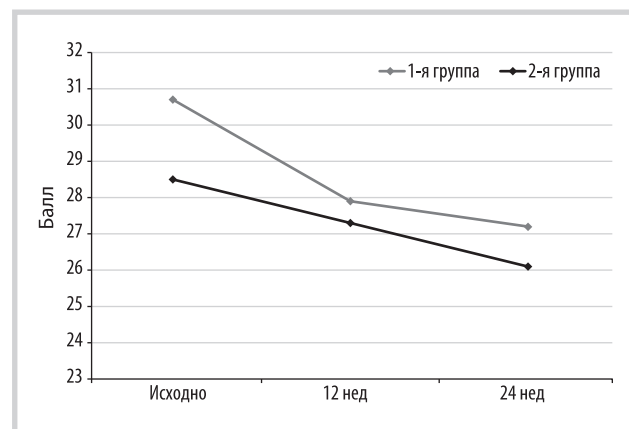
Для сравнения результатов лечения между группами рассчитаны 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Статистическая значимость различий количественных признаков оценивалась с использованием параметрических (t -критерий Стьюдента для зависимых и t -критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрических (критерий Вилкоксона с поправкой Бонферони при множественных сравнениях, критерий Фридмана для множественных сравнений, критерий Манна—Уитни) методов. Статистическая значимость различий качественных признаков оценивалась с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Результаты

Анализ первичного критерия эффективности

Суммарный балл по шкале ADAS-cog исходно в 1-й группе составил $30,7 \pm 7,63$, во 2-й — $28,5 \pm 6,72$; по исходным данным различия между группами не выявлено ($p=0,09$, t -критерий Стьюдента (для независимых выборок); $p=0,12$, критерий Манна—Уитни). При оценке данного показателя через 24 нед в обеих группах выявлена статистически значимая положительная динамика. В 1-й группе суммарный балл по шкале ADAS-cog составил $27,2 \pm 8,76$ ($p<0,01$, t -критерий Стьюдента (для зависимых выборок); $p<0,01$, критерий Вилкоксона), во 2-й — $26,1 \pm 7,86$ ($p<0,01$, t -критерий Стьюдента (для зависимых выборок); $p<0,01$, критерий Вилкоксона). При сравнении результатов, полученных в сравниваемых группах через 24 нед, статистически значимых различий не отмечено ($p=0,43$, t -критерий Стьюдента (для независимых выборок); $p=0,99$, критерий Манна—Уитни) (см. рисунок, табл. 3). Анализ 95% CI разницы средних суммарного балла шкалы ADAS-cog показал, что значения показателя, достигнутые в 1-й группе, превосходят результаты во 2-й группе и, следовательно, свидетельствуют о неменьшей эффективности исследуемого препарата.

В целях повышения чувствительности оценка первичного критерия эффективности была также проведена с использованием популяции PPS. Данные, полученные при



Динамика изменений суммарного балла по шкале ADAS-cog ($M \pm SD$) от момента начала исследования до окончания 24 нед терапии в популяции FAS.

Course of ADAS-cog total score ($M \pm SD$) from baseline to week 24 in FAS.

статистическом анализе, соответствуют результатам, рассчитанным при использовании популяции FAS.

Анализ вторичных критериев эффективности

При оценке суммарного балла по шкале ADAS-cog в исследуемых группах через 12 нед было показано, что уже после 3 мес приема исследуемых препаратов, так же как и через 24 нед, в обеих группах отмечалась статистически значимая положительная динамика по сравнению с исходным уровнем. Между группами через 12 нед статистически значимого различия суммарного балла по шкале ADAS-cog выявлено не было. Таким образом, динамика суммарного балла шкалы ADAS-cog в группах показала, что эффективность сравниваемых режимов дозирования препарата не различалась (табл. 4). Аналогичные результаты получены и для популяции PPS.

При оценке суммарного балла по шкале MMSE исходно и в динамике через 4, 12 и 24 нед отмечены статистически значимые положительные изменения в обеих исследуемых группах (повышение суммарного балла через 24 нед в 1-й и 2-й группах достигло 2,2 и 1,8 балла соответствен-

но). В то же время при сравнении значений суммарного балла шкалы MMSE на различных этапах наблюдения статистически значимых различий между группами не выявлено. Полученные результаты представлены в табл. 5.

В сравниваемых группах отмечена положительная статистически значимая динамика при оценке врачом-исследователем выраженности (тяжести) заболевания по шкале CGI-S: после проведенного лечения в 1-й группе доля пациентов с менее выраженной степенью тяжести заболевания (легко болен, болезнь средней тяжести) увеличилась с 38,4 до 53,8% ($p<0,01$, критерий Пирсона χ^2); во 2-й группе — с 44,6 до 53,9% ($p<0,01$, критерий Пирсона χ^2). При сравнении процентного соотношения пациентов между группами статистически значимого различия не выявлено ($p>0,05$, критерий Пирсона χ^2).

Анализ ответа на проводимое лечение, согласно оценке врача-исследователя по шкале CGI-C, показал, что в 1-й группе доля пациентов с «улучшением» возросла с 18,4% на визите 2 (4 нед) до 67,7% на визите 4 (24 нед) ($p<0,01$, критерий Пирсона χ^2); во 2-й группе — с 21,5 до 58,5% ($p<0,01$, критерий Пирсона χ^2). Статистически значимые различия между группами также отсутствовали ($p>0,05$, критерий Пирсона χ^2).

Таблица 3. Суммарный балл по шкале ADAS-cog исходно и через 24 нед в популяции FAS, (M±SD)

Table 3. ADAS-cog total scores at baseline and week 24 in FAS, (M±SD)

Визит	1-я группа (n=65)	1-я группа (n=65)	p, t-критерий Стьюдента (между группами)/критерий Манна—Уитни	95% ДИ
Визит 1 (исходно)	30,7±7,63	28,5±6,72		
Визит 4 (24 недели)	27,2±8,76	26,1±7,86	0,43/0,99	0,1; 2,2
Δ, абс (%)	3,5 (11,3)	2,5 (8,6)		
p, t-критерий Стьюдента (от исходных значений)	<0,01	<0,01		
p, критерий Вилкоксона	<0,01	<0,01		

Примечание. Здесь и в табл. 4 и 5: Δ — дельта от исходных значений.
Note. Here and in tables 4 and 5: Δ — the delta from the initial values.

Таблица 4. Суммарный балл по шкале ADAS-cog исходно, через 12 и 24 нед в популяции FAS (M±SD)

Table 4. ADAS-cog total scores at baseline, week 12 and 24 in FAS (M±SD)

Визит	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=65)	p, t-критерий Стьюдента (между группами)/критерий Манна—Уитни	95% ДИ
Визит 1 (исходно)	30,7±7,63	28,5±6,72		
Визит 3 (12 недель)	27,9±8,04	27,3±7,52	0,67/0,94	−0,4; 1,6
Визит 4 (24 недели)	27,2±8,76	26,1±7,86	0,43/0,99	0,1; 2,2
p, критерий Фридмана	<0,01	<0,01		

Таблица 5. Суммарный балл по шкале MMSE исходно, через 4, 12 и 24 нед в популяции FAS (M±SD)

Table 5. MMSE total scores at baseline, week 4, 12 and 24 in FAS (M±SD)

Визит (балл)	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=65)	p, t-критерий Стьюдента (между группами)	p, критерий Манна—Уитни	95% ДИ
Визит 0	16,8±2,48	17,5±2,22			
Визит 2 (Δ; %)	17,8±2,94 (−1,0; 5,9)	18,5±3,16 (−1,0; 5,4)	0,22	0,38	−1,3; −0,1
Визит 3 (Δ; %)	18,9±3,55 (2,1; 12,4)	18,7±3,64 (−1,2; 6,9)	0,79	0,90	−0,5; 0,8
Визит 4 (Δ; %)	19,0±3,85 (−2,2; 12,9)	19,3±3,67 (−1,8; 10,1)	0,64	0,74	−1,0; 0,4
p, критерий Фридмана	<0,01	<0,01			

Анализ дополнительных критериев эффективности

Показатель суммарного балла в популяции FAS по шкале IADL в 1-й группе исходно, через 12 и 24 нед составил соответственно $3,0 \pm 1,70$; $3,0 \pm 1,69$ и $2,9 \pm 1,81$ ($p=0,65$, критерий Фридмана). Во 2-й группе эти показатели были $3,1 \pm 1,83$; $3,0 \pm 1,85$; $3,0 \pm 1,94$ ($p=0,73$, критерий Фридмана). Статистически значимые различия между группами через 12 и 24 нед отсутствовали (критерий Манна—Уитни $p=0,84$ [95% ДИ $-0,5$; $0,4$]; $p=0,79$ [95% ДИ $-0,6$; $0,4$] соответственно). Несмотря на то что у 25% пациентов в сравниваемых группах при завершении лечения отмечалось повышение суммарного балла шкалы IADL, статистически значимый результат в обеих группах не был достигнут.

Дополнительно была проведена оценка изменения выраженности симптомов депрессии от исходного уровня после 6 мес приема исследуемых препаратов (24 нед). Суммарный балл по шкале HAM-D в популяции FAS в 1-й группе составил: $6,8 \pm 2,86$ исходно и $5,8 \pm 2,64$ через 24 нед; во 2-й группе — $6,6 \pm 2,58$ и $5,8 \pm 2,95$ соответственно.

Отмечалось статистически значимое снижение суммарного балла шкалы HAM-D в сравниваемых группах, в то же время статистически значимые различия между группами не выявлены. Доля пациентов в группах с суммарным баллом шкалы HAM-D ≥ 8 (наличие депрессии) составила исходно: 1-я группа — 46,2%, 2-я группа — 35,4% ($p=0,212$, критерий Пирсона χ^2), по окончании лечения — 30,8 и 26,2% соответственно ($p=0,560$, критерий Пирсона χ^2).

Оценка безопасности

В анализ безопасности были включены данные пациентов популяции SES (совпадала с популяцией FAS). В ходе лечения зарегистрировано 28 НЯ, которые развились у 11 (16,9%) пациентов 1-й группы (у 1 из пациентов наблюдались 2 НЯ), и у 15 (23,1%) пациентов 2-й группы (у 1 из пациентов наблюдались 2 НЯ).

У пациентов 1-й группы наблюдались 12 НЯ, для 6 (50,0%) из которых не была исключена связь с применением исследуемого препарата. У 1 (8,3%) НЯ (сонливость), по мнению исследователей, наблюдалась вероятная связь с применением препарата; у 5 (41,7%) НЯ (3 — обстипация, 1 — головная боль, 1 — общая слабость) связь с применением

препарата оценена как маловероятная. У 6 (50,0%) НЯ, по мнению исследователей, связи с исследуемым препаратом не отмечено. У пациентов 2-й группы наблюдались 16 НЯ, для 6 (37,5%) из которых (3 — головная боль, 2 — повышение артериального давления, 1 — диарея), по мнению исследователей, не была исключена связь с применением исследуемого препарата, которая оценивалась как маловероятная. Для 10 (62,5%) НЯ (в том числе 2 СНЯ) связи с исследуемым препаратом не отмечено.

В период проведения исследования было зарегистрировано 2 СНЯ во 2-й группе: у 1 пациента диагностированы острая респираторная инфекция и пневмония, потребовавшие госпитализации; у 1 — констатирована внезапная смерть вследствие острой сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца. В обоих случаях врачом-исследователем связь с приемом препарата оценена как маловероятная, спонсором исследования — как отсутствие связи. Данные по анализу безопасности представлены в табл. 6.

У всех пациентов также оценивались лабораторные показатели и ЭКГ (только исходно); физикальные показатели (АД, ЧСС, температура тела), которые в динамике наблюдения оставались в пределах нормальных значений. Таким образом, в ходе проведенного исследования показаны удовлетворительная безопасность и хорошая переносимость исследуемых препаратов.

Обсуждение

Целесообразность проведения настоящего исследования была обусловлена возможностью оптимизации приема препарата Акатинол Мемантин при сосудистой деменции за счет использования новой лекарственной формы препарата, что позволит упростить режим дозирования и будет способствовать повышению приверженности пациентов проводимой терапии.

При оценке первичного критерия эффективности (изменение от исходного уровня суммарного балла по шкале ADAS-cog через 24 нед) были получены убедительные доказательства улучшения когнитивных функций при применении препарата Акатинол Мемантин, 20 мг, прием 1 раз в сутки. Достигнуто статистически значимое снижение оцениваемого показателя на 3,5 балла. При сравнении полученных данных с результатами 2-й группы (Акатинол

Таблица 6. Общее количество нежелательных явлений в исследовании

Table 6. Total number of adverse events in the study

Параметр	1-я группа (n=65)		2-я группа (n=65)		Общее количество НЯ (n=130)	
	n	%	n	%	n	%
Число пациентов с НЯ	11	16,9	15	23,1	26	20,0
Всего НЯ	12	100,0	16	100,0	28	100,0
Связь НЯ с исследуемым препаратом						
не исключена	6	50,0	6	37,5	12	42,9
маловероятная	5	41,7	6	37,5	11	39,3
возможная	1	8,3	—	—	1	3,6
вероятна	—	—	—	—	—	—
определенная	—	—	—	—	—	—
отсутствует	6	50,0	10	62,5	16	57,1

Мемантин, 10 мг, прием 2 раза в сутки), где снижение суммарного балла по шкале ADAS-cog составило 2,5, статистически значимых отличий выявлено не было, и, таким образом, показана не меньшая эффективность однократного приема исследуемого препарата. Представленные результаты согласуются с данными двух крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием в общей сложности 900 пациентов с сосудистой деменцией, в которых на фоне применения препарата Акатинол Мемантин, 10 мг, 2 раза в сутки отмечалось улучшение когнитивных функций по шкале ADAS-cog по сравнению с исходным в среднем на 0,4 [13] и 0,53 [14] балла, продемонстрировав при этом в обоих исследованиях умеренное по выраженности, но статистически достоверное преимущество перед плацебо в среднем на 2 балла. Вероятно, это может быть связано с тем, что в эти исследования включались больные с сосудистой деменцией легкой и умеренной выраженности, что несколько отличается от исходных характеристик включенных в настоящее исследование пациентов.

Полученные в нашем исследовании положительные результаты при оценке первичного критерия эффективности подтверждаются данными оценки вторичных критериев эффективности. Так, уже после 3 мес приема исследуемых препаратов в обеих группах отмечалась статистически значимая положительная динамика по сравнению с исходными значениями в отношении изменения суммарного балла шкалы ADAS-cog при отсутствии статистически значимого различия между группами.

Улучшение когнитивных функций также было показано при оценке суммарного балла шкалы MMSE — отмечены статистически значимые положительные изменения по сравнению с исходным уровнем в обеих исследуемых группах в динамике (повышение суммарного балла через 24 нед терапии в 1-й и 2-й группах достигло 2,2 и 1,8 соответственно); при этом на различных этапах лечения и наблюдения статистически значимые различия между группами отсутствовали. Интересно, что в исследованиях J. Orgogozo и соавт. [13] и G. Wilcock и соавт. [14] при схожем исходном среднем балле по шкале MMSE через 28 нед лечения у пациентов было отмечено менее значимое улучшение этого показателя по сравнению с таковым в настоящем исследовании. Важно отметить, что в этих исследованиях при анализе подгрупп эффективность мемантина была выше у пациентов с поражением белого вещества мозга, соответствующим дефиниции «болезнь малых сосудов» и так называемой подкорковой артериолосклеротической деменции. Напротив, эффективность мемантина оказалась несколько ниже в подгруппе пациентов с макроангиопатией и инсультами в анамнезе. В текущем исследовании у подавляющего большинства пациентов были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, и около 30% больных в обеих группах перенесли инсульты в анамнезе. Оценка разницы терапевтического эффекта в выделенных аналогичных подгруппах не проводилась, так как такой анализ не был предусмотрен планом исследования, однако это может стать предметом дальнейшего изучения.

Как и в предыдущих исследованиях, нами также оценивалась динамика функционального и общего состояния пациентов в процессе лечения, при этом улучшение когнитивного функционирования сопровождалось статистически значимыми уменьшением выраженности (тяжести) заболевания и положительной динамикой состояния па-

циентов согласно шкалам CGI-S и CGI-C в сравниваемых группах. Оценка инструментальной деятельности в повседневной жизни показала: несмотря на то, что у $1/4$ пациентов в обеих группах при завершении лечения отмечалось повышение суммарного балла по сравнению с исходным, статистически значимых результатов не было выявлено ни в одной из групп, что связано, по-видимому, с исходной тяжестью когнитивного дефицита и снижения функциональной активности у пациентов.

При оценке выраженности симптомов депрессии динамика изменения среднего балла по шкале HAM-D через 24 нед показала снижение этого показателя в обеих группах без статистически значимых различий между ними. Полученные результаты согласуются с данными об антидепрессивном действии мемантина у пациентов с болезнью Альцгеймера [21], но требуют дальнейшего изучения.

В ходе проведенного исследования показаны безопасность и хорошая переносимость исследуемого препарата. Зафиксировано 2 СНЯ (оценены как не связанные с терапией) и 26 НЯ: в 18 (64,3%) случаях интенсивность НЯ оценивалась как легкая, в 8 (28,6%) — как умеренная. НЯ, возникавшие в процессе исследования, для которых врачами-исследователями не исключалась связь с применением исследуемых препаратов, описаны в инструкции по медицинскому применению препарата Акатинол Мемантин; непредвиденных НЯ, связанных с приемом препарата, в течение исследования не отмечено. Все пациенты с НЯ (исключение — 1 СНЯ) не прерывали прием исследуемых препаратов; в 20 (71,4%) случаях для купирования проявлений НЯ использовалась симптоматическая терапия. Таким образом, полученные результаты оценки безопасности применения исследуемых препаратов (Акатинол Мемантин, 20 мг; Акатинол Мемантин, 10 мг) позволяют оценить соотношение польза—риск как благоприятное.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают терапевтическую эффективность препарата Акатинол Мемантин, 20 мг (прием 1 раз в сутки) у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой сосудистой деменцией и демонстрируют не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с препаратом Акатинол Мемантин, 10 мг (прием 2 раза в сутки). Акатинол Мемантин, 20 мг, является единственным оригинальным препаратом мемантина в Российской Федерации, который в 2023 г. получил официальное одобрение для применения при умеренно выраженной и умеренно тяжелой сосудистой деменции. Возможность использования при сосудистой деменции препарата Акатинол Мемантин, 20 мг, позволит пациенту и ухаживающему за ним лицу сделать более удобным постоянный ежедневный прием препарата (за счет замены двукратного приема препарата Акатинол Мемантин, 10 мг, на однократный прием в дозе 20 мг), повысит приверженность пациента лечению и обеспечит необходимый терапевтический эффект.

Исследование было спланировано и спонсировалось компанией ООО «Мерц Фарма». Статья подготовлена при поддержке ООО «Мерц Фарма».

The study was planned and sponsored by the company Merz Pharma LLC. The article was prepared with the support of Merz Pharma LLC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206-218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>
2. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(5):281-301. <https://doi.org/10.1177/0891988716654987>
3. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):1542-1549. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
4. Gorelick P, Scuteri A, Black S, Decarli C. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(9):2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
5. Román G. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5 suppl. Dementia):S296-304. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.5155.x>
6. Gorelick P, Counts S, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):860-868. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.12.015>
7. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Критерии диагностики и классификация сосудистых когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):131-138. Emelin AY, Lobzin VYu. Criteria for diagnosis and classification of vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2022;14(6):131-138. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-131-138>
8. Richard E, Ligthart SA, Moll van Charante EP, van Gool WA. Vascular risk factors and dementia--towards prevention strategies. *Neth J Med.* 2010;68(10):284-290.
9. Kuang H, Zhou ZF, Zhu YG, et al. Pharmacological Treatment of Vascular Dementia: A Molecular Mechanism Perspective. *Aging Dis.* 2021;12(1):308-326. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0427>
10. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022;28(3):750-780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>
11. van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
12. Левин О.С., Васенина Е.Е. Применение Мемантина в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2015;1:24-33. Levin OS, Vasenina EE. Application of Memantine acatinol in clinical practice. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology.* 2015;1:24-33. (In Russ.).
13. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller 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;33(7):1834-1839. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000020094.08790.49>
14. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):297-305. <https://doi.org/10.1097/00004850-200211000-00005>
15. Михайлова Н.М. Мемантин (акатинол) в лечении сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015;115(11-2):82-90. Mikhailova NM. Memantine (akatinol) in the treatment of vascular dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(11-2):82-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511282-90>
16. Reisberg B, Shao Y, Golomb J, et al. Comprehensive, Individualized, Person-Centered Management of Community-Residing Persons with Moderate-to-Severe Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;43(1-2):100-117. <https://doi.org/10.1159/000455397>
17. Яхно Н.Н., Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(4):95-95. Iakhno NN, Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(4):95-95. (In Russ.).
18. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. Можно ли оптимизировать терапию болезни Альцгеймера? *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2014;1:7-11. Gavrilova SI, Kolykhalov IV. Is it possible to optimize the therapy of Alzheimer's disease? *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology.* 2014;1:7-11. (In Russ.).
19. Чимагомедова А.Ш., Ляшенко Е.А., Бабкина О.В. и др. Социальные когнитивные функции при нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):168-173. Chimagomedova AS, Liashenko EA, Babkina OV, et al. Social cognitive function in neurodegenerative diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(11):168-173. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711168-173>
20. Ylikoski R, Jokinen H, Andersen P, et al. Comparison of the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale and the Vascular Dementia Assessment Scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The LADIS Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(2):73-81. <https://doi.org/10.1159/000103865>
21. Krzystanek M, Surma S, Pałasz A, et al. Possible Antidepressant Effects of Memantine-Systematic Review with a Case Study. *Pharmaceuticals.* 2021;14(5):481. <https://doi.org/10.3390/ph14050481>

Поступила 29.01.2024

Received 29.01.2024

Принята к печати 30.01.2024

Accepted 30.01.2024