Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 8, с. 27-33
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008127

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 8, pp. 27-33
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008127

Влияние Акатинола Мемантина на нарушения ходьбы на развернутых стадиях болезни Паркинсона

© И.В. МИЛЮХИНА[1,2], Е.В. ГРАЧЕВА[1]

[1]ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности мемантина гидрохлорида для коррекции нарушений ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Материал и методы. Основную группу составили 30 пациентов с БП, которые в дополнение к стандартной противопаркинсонической терапии получали Мемантина гидрохлорид (Акатинол Мемантин) в дозе 20 мг/сут в течение 3 мес, группу сравнения — 25 пациентов с БП, получавших только противопаркинсоническую терапию. Обе группы больных обследованы с применением клинических шкал, направленных на выявление когнитивного дефицита, и компьютеризированного протокола оценки параметров ходьбы дважды с интервалом в 3 мес.

Результаты. В основной группе на фоне лечения Мемантином наблюдали увеличение суммарного балла по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), а также улучшение соотношения фаз шага между собой, увеличение ритма ходьбы по сравнению с группой пациентов, не получавших Мемантин, по данным цифрового анализа ходьбы.

Заключение. Таким образом, достигнутое в ходе исследования улучшение ходьбы подтверждает, что коррекция корковых нарушений ходьбы у пациентов с БП с применением Мемантина гидрохлорида является перспективным направлением терапии.

Ключевые слова: *нарушение ходьбы, болезнь Паркинсона, корковый контроль ходьбы, когнитивный контроль ходьбы, мемантина гидрохлорид, Акатинол.*

Информация об авторах:
Милюхина И.В. — https://orcid.org/0000-0002-6433-542X; e-mail: milyukhinaiv@yandex.ru*
Грачева Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-7878-7291
* — **автор, ответственный за переписку**

Как цитировать:
Милюхина И.В., Грачева Е.В. Влияние Акатинола Мемантина на нарушения ходьбы на развернутых стадиях болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):27–33. https://doi.org/10.17116/jnevro202012007127

The use of Akatinol Memantine in the treatment of gait disturbances in Parkinson's disease

© I.V. MILIUKHINA[1,2], E.V. GRACHEVA[1]

[1]Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;
[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To assess the efficacy of memantine hydrochloride in the treatment of GD in PD patients.

Materials and methods. Patients of the main group (*n*=30) received memantine hydrochloride (akatinol memantine) in a dose of 20 mg/day for 3 months in addition to antiparkinsonian therapy. Patients of the comparison group (*n*=25) received only antiparkinsonian drugs. Cognitive rating scales and computerized gait assessment protocol were performed in both groups twice in 3 months interval in order to examine cognitive deficit and gait parameters.

Results. The increase in MMSE scores, improvement in gait cycle phases ratio and increase of cadence according to computerized gait analysis were observed in the main group compared to the comparison group.

Conclusion. The improvement in gait achieved during the study confirms that the treatment of cortical gait disturbances in patients with PD using memantine hydrochloride is a promising area of therapy.

Keywords: *gait disturbance, Parkinson's disease, cortical gait control, memantine hydrochloride, akatinol.*

Information about authors:
Miliukhina I.V. — https://orcid.org/0000-0002-6433-542X; e-mail: milyukhinaiv@yandex.ru*
Gracheva E.V. — https://orcid.org/0000-0002-7878-7291
* — **corresponding author**

To cite this article:
Miliukhina IV, Gracheva EV. The use of Akatinol Memantine in the treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):27–33. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012008127

Нарушения ходьбы являются серьезной медико-социальной проблемой, являющейся следствием как нормального старения, так и ряда неврологических и соматических заболеваний. Среди нейродегенеративных заболеваний по частоте встречаемости на втором месте стоит болезнь Паркинсона (БП). Нарушения ходьбы наблюдаются по мере прогрессирования болезни у 100% пациентов с БП, но наиболее инвалидизирующие проявления выявляются на развернутых и поздних стадиях. На сегодняшний день известно, что дофаминергические препараты, являющиеся основой стратегии лечения двигательных проявлений БП, оказывают влияние исключительно на один компонент ходьбы — ходьбу по прямой, при которой нет необходимости в корковом контроле. Для улучшения выполнения остальных компонентов ходьбы (поворотов, инициации шага, способности к преодолению препятствий) необходимо усиливать корковый контроль ходьбы [1, 2]. В связи с этим перспективным направлением для коррекции дисбазии при БП является применение противодементных препаратов.

Целью данного исследования явилась оценка клинической эффективности селективного блокатора NMDA-глутаматных рецепторов Мемантина гидрохлорида в дозе 20 мг/сут для коррекции нарушений ходьбы у пациентов с БП на развернутых стадиях заболевания.

Материал и методы

В рамках данного исследования обследованы 55 пациентов на развернутых стадиях БП (стадии 2,0—3,0 по шкале Хен и Яра) с подтвержденным диагнозом в соответствии с критериями Международного общества по изучению расстройств движения 2015 г. [3]. Критериями включения в исследование были наличие подтвержденной БП, отсутствие необходимости в коррекции дофаминергической терапии на момент обращения, отсутствие в анамнезе указаний на эндопротезирование коленных и/или тазобедренных суставов, выраженной полинейропатии, декомпенсации соматических заболеваний. Все пациенты подписали информированное согласие, исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ». В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (средний возраст 76,7±5,8 года) — 30 человек, которые, кроме неизменной противопаркинсонической терапии, получали 20 мг/сут Мемантина и группа сравнения — 25 человек, которые были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой (средний возраст 74±7,2 года), получавшие только стандартную противопаркинсоническую терапию. Пациентам основной группы была рекомендована постепенная титрация дозы Мемантина гидрохлорида (шаг титрации 5 мг/нед до достижения дозы 20 мг/сут утром). Для объективизации результатов проведены маскирование групп (для двойного ослепления исследователей) и рандомизация. Всем пациентам как основной группы, так и группы сравнения в динамике дважды проводили нейропсихологическое тестирование и анализ походки с интервалом в 3 мес. Когнитивный статус оценивали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), батареи тестов лобной дисфункции (FAB), теста рисования часов (CDT). Клинико-эпидемиологическая характеристика групп представлена в **табл. 1**.

Параметры походки регистрировали с помощью беговой дорожки с интегрированной измерительной платформой Diers (Германия) длиной 1,0 м и 5376 датчиками для точной фиксации значений давления стопы (частота съемки составляет 100 Гц, что соответствует тактовой частоте 10 мс). Технические параметры платформы позволяют функционально представить параметры шага и силу реакции давления стопы во время ходьбы, а также исключить неверные измерения параметров и возникновение артефактов. Для анализа полученных данных использовали компьютеризированный протокол Diers pedogait. Пациентов с БП, страдающих моторными флюктуациями, обследовали только в период «включения». Запись цикла ходьбы осуществляли после адаптации пациента к беговой дорожке с целью получения наиболее достоверных показателей.

Нормальность проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Различия между выборками оценивали с помощью критериев Краскела — Уоллиса и Манна—Уитни—Уилкоксона (при необходимости с использованием поправки Беньямини—Йекутили). Расчеты проводили с применением R Language. Уровень значимости alpha =0,05.

Результаты

При оценке когнитивных нарушений у пациентов основной группы и группы сравнения наблюдали следующие изменения: по шкале MMSE 11 (20%) пациентов не имели значительных когнитивных нарушений (общий балл 28—

Таблица 1. **Клинико-эпидемиологическая характеристика групп**
Table 1. **Clinical and epidemiological characteristics of groups**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Число обследованных	30	25
Женщины	11	12
Мужчины	19	13
Средняя стадия по шкале Хен и Яра	2,6±0,4	2,5±0,4
На стадии		
2,0	5	8
2,5	12	6
3,0	13	11
Средний возраст, годы	76,7±5,8	74±7,2
Медиана баллов по шкале		
MMSE	24	26
MoCA	20	20
FAB	14	13
CDT	8	8

Таблица 2. **Характеристика групп по исходным результатам когнитивного тестирования и оценки параметров ходьбы**
Table 2. **Characteristics of groups according to initial results of cognitive assessment, gait parameters**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Медиана баллов по шкале		
MMSE	24	26
MoCA	20	20
FAB	14	13
CDT	8	8
Продолжительность фазы, % от длительности двойного шага		
опоры слева	64,9	67,6
опоры справа	64,7	65,7
отрыва стопы от опоры слева	13,9	16
отрыва стопы от опоры справа	14,8	17,1
средней фазы опоры слева	36,6	33,6
средней фазы опоры справа	35,8	32,8
предварительной фазы (фаза пресвинга) слева	13,6	16,4
предварительной фазы (фаза пресвинга) справа	14,0	15,9
стояния на двух ногах	15,1	13,4
переноса (свинга) слева	35,1	32,3
переноса (свинга) справа	35,3	34,4
Длина, см		
единичного шага слева	40,6	40,7
единичного шага справа	35,9	38,2
двойного шага	78,5	81,8
Удвоенное время шага, мс	1685,8	1465,5
Ширина шага, см	9,2	10,6
Угол ротации стопы, градус		
слева	5,3	7,5
справа	3,6	4,1
Ритм, шаг/мин	77,9	92,7
Скорость, км/ч	2	2,1
Переднезаднее положение, мм	19,4	7,9
Латеральное положение, мм	35,7	30,9
Отклонение центра давления, см		
влево	8,1	7,5
вправо	7,9	7,9
Пройденный путь, см	1150,4	1127,6
Носок стопы, % фазы опоры		
слева	23,3	24
справа	23,6	23,2
Средняя часть стопы, % фазы опоры		
слева	54,6	52
справа	52,1	51,3
Пятка, % фазы опоры		
слева	22,1	23,1
справа	22,7	24,5

30), 14 (25,4%) — имели умеренные когнитивные нарушения (УКР) (25—27 баллов), 30 (66,6%) — деменцию легкой степени (<24 баллов). По данным MoCA, всего 4 (7,3%) больных выполнили тест на 26 баллов и более, что считается нормой, 51 (92,7%) больной имел когнитивные нарушения различной степени выраженности. По результатам оценки с помощью шкалы FAB, у 8 (14,5%) пациентов не было обнаружено когнитивного снижения (средний балл 16), в то время как 47 (85,5%) выполнили данный тест менее чем на 16 баллов. Обе группы пациентов были сопоставимы и однородны по основным клиническим характеристикам, статистически значимой разницы по возрасту, полу, степени выраженности когнитивного дефицита и нарушений ходьбы у пациентов основной группы и группы сравнения не выявлено **(табл. 2)**. Проведенная оценка когнитивного статуса свидетельствовала о наличии УКР у 45 (81,8%) пациентов, у 10 (18,2%) пациентов показатели тестов MMSE, MoCa и CDT были в пределах нормы.

При проведении компьютеризированной оценки ходьбы до начала приема Мемантина у всех пациентов с БП наблюдали сходные по характеру изменения параметров ходьбы (снижение скорости ходьбы, изменение длины шага, нарушение длительности отдельных фаз шага, нарушение ритма ходьбы), типичные для БП.

Таблица 3. **Основные показатели ходьбы до и после 3 мес приема Мемантина**
Table 3. **Main gait parameters before and after 3 months of receiving memantine**

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Медиана баллов по шкале				
MMSE; *p=0,029	24	26*	26	26
MoCA	22	22	22	23
Продолжительность, % от длительности двойного шага				
фазы отрыва стопы от опоры слева; *p=0,007	13,9	17,1*	16	16,5
фазы отрыва стопы от опоры справа	14,8	14,7	17,1	16,9
предварительной фазы (фаза пресвинга) слева; *p=0,036	13,6	14,3*	16,4	16,9
предварительной фазы (фаза пресвинга) справа; *p=0,036	14,0	15,6*	15,9	15,8
фазы стояния на двух ногах; *p=0,014	15,1	16,5*	17	17,3
Длина двойного шага, см	78,5	77,4	81,8	77,3
Удвоенное время шага, мс	1685,8	1174,6	1465,5	1437,8
Ритм, шаг/мин; *p=0,018	77,9	110,9*	92,7	77,9
Скорость, км/ч	2	2	2,1	2,1
Отклонения центра давления влево, см	8,1	7,8	7,5	7,4
Латеральное положение, мм; *p=0,029	35,67	34,69*	30,9	31,4

При назначении терапии Мемантином мы использовали рекомендованную в инструкции схему ступенчатой титрации дозы до достижения суточной дозы 20 мг однократно утром. Следует отметить, что все больные хорошо переносили лечение Мемантином, нежелательные явления и побочные эффекты не установлены ни у одного больного. Из исследования выбыл 1 пациент из группы сравнения в связи с переломом шейки бедренной кости, полученным в период наблюдения.

После завершения 3-месячного курса приема Мемантина в основной группе отмечены изменения показателей как функции ходьбы, так и когнитивной сферы. Результаты нейропсихологического тестирования показали улучшение к концу курса: суммарный балл по шкале MMSE повысился с 23,7±3,3 до 25,5±3,2, в группе сравнения за период наблюдения у 16 (64%) пациентов наблюдали отсутствие динамики, у 9 (36%) пациентов отмечено ухудшение показателей по суммарному баллу по шкале MMSE в среднем на 1,3. У пациентов основной группы, кроме положительной динамики по шкале MMSE, также наблюдали достоверное удлинение фазы отрыва стопы от опоры, предварительной фазы (фазы пресвинга), фазы стояния на двух ногах, улучшение ритма шага. Основные показатели ходьбы до и после 3 мес приема Мемантина представлены в **табл. 3**.

Учитывая гетерогенность основной группы по степени выраженности когнитивных нарушений, было принято решение разделить данную группу на 2 подгруппы: пациенты с УКР и пациенты с деменцией. В качестве критерия для разделения было выбрано суммарное количество баллов по шкале MoCA (пограничное значение 21 балл, предложенное S. Hoops и соавт. [10]). Таким образом, получено две подгруппы: 1-я подгруппа — пациенты с УКР (15 человек, медиана MoCA=23 балла), 2-я подгруппа — пациенты с деменцией (n=15, медиана MoCA=18 баллов).

При оценке изменения выраженности когнитивных нарушений через 3 мес терапии Мемантином определено, что пациенты 2-й подгруппы имели статистически достоверные изменения по шкалам MMSE (p=0,0028), MoCA (p=0,025), а также наблюдали изменения суммы баллов по шкале FAB, не достигшие уровня достоверности (p=0,072) и по тесту рисования часов (p=0,067). В 1-й подгруппе статистически достоверных изменений в отношении когнитивных шкал получено не было. При этом наиболее значимые изменения параметров шага были обнаружены в 1-й подгруппе. Динамика когнитивных показателей и показателей ходьбы в двух подгруппах на фоне терапии Мемантином представлена в **табл. 4** и на **рисунке.**

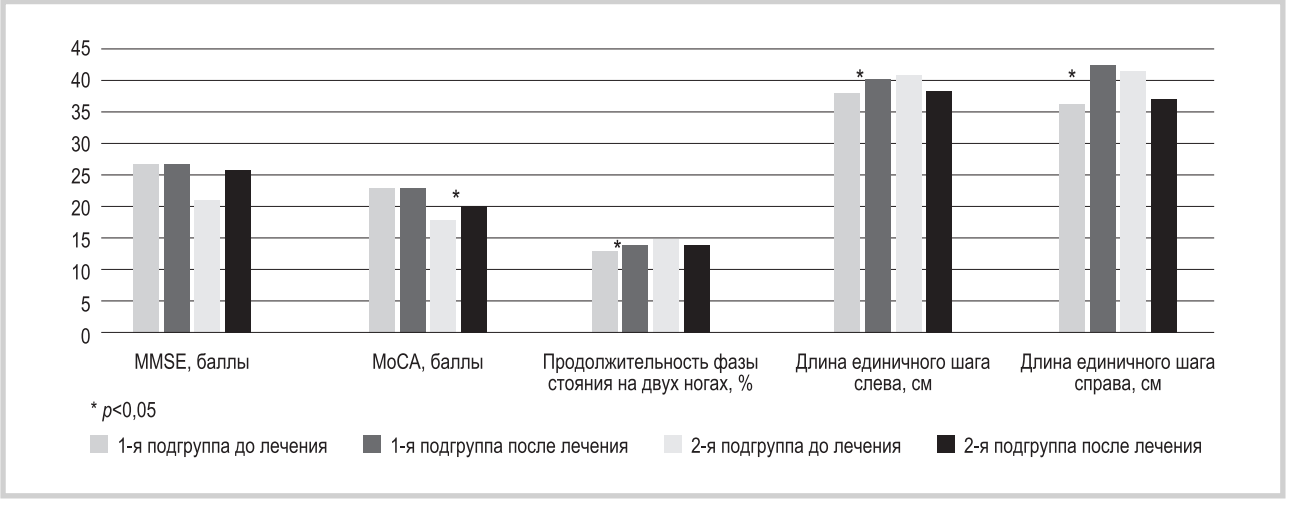
Обсуждение

Нарушения ходьбы существенно ухудшают качество жизни пациентов с БП, повышают риск падений и затраты на лечение и реабилитацию. В связи с этим проблеме поиска эффективных терапевтических схем, направленных на улучшение ходьбы, уделяется много внимания исследователей. Впервые данные, указывающие на снижение кортикальной активности при ходьбе у пациентов с БП по сравнению со здоровыми людьми, были получены в 1999 г. T. Hanakawa и соавт. [4], которые показали, что нарушения ходьбы при БП связаны с ослаблением интегративной сенсорной афферентации, что в свою очередь нарушает конструкцию внутренней постуральной модели и моторного программирования. Позднее E. Stegemöller и соавт. [1] продемонстрировали, что у больных с БП без деменции при добавлении одновременно второй когнитивной задачи параметры ходьбы нарушались, при этом скорость когнитивной обработки задачи коррелировала с длиной шага и скоростью ходьбы, а сохранность исполнительной функции коррелировала с вариабельностью ширины шага. В соответствии с принятой в настоящее время парадигмой в патогенезе нарушения ходьбы при БП ключевая роль отводится четырем основным механизмам: 1) дофаминергическому и холинергическому дефициту; 2) нарушению когнитивных функций вследствие недостаточности интегративной сенсорной обработки, что не позволяет адекватно формировать внутреннюю постуральную модель; 3) нарушению автоматического программирования из-за снижения активности моторной области коры головного мозга; 4) нарушению фронтосубкортикальных регуляторных механизмов.

***Таблица 4*. Динамика суммарного балла по когнитивным шкалам основных показателей ходьбы до и после 3 мес приема Мемантина у пациентов основной группы**

***Table 4*. Dynamics of cognitive scores, main gait parameters before and after 3 months of receiving memantine of main group**

Показатель	1-ая подгруппа (n=15)		2-ая подгруппа (n=15)	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Медиана баллов по шкале				
MMSE; * p=0,0028	27	27	21	26*
MoCA; * p=0,025	23	23	18	20*
Продолжительность, % от длительности двойного шага				
фазы отрыва стопы от опоры слева; *p=0,037	13,77	14,19*	13,42	13,67
промежуточной фазы (фаза пресвинга) слева; *p=0,041	37,75	34,11*	35,31	34,59
предварительной фазы (фаза пресвинга) справа	11,2	12,5	13,04	12,17
фазы стояния на двух ногах; *p=0,028	13,07	13,89*	14,84	14,13
Длина единичного шага, см				
слева; *p=0,042	38,02	40,37*	41,14	38,36
справа; *p=0,016	36,37	42,7*	41,56	37,33
Скорость, км/ч	2,05	2,06	2,06	2,06
Отклонения центра давления влево, см	7,82	7,78	7,27	7,26
Переднезаднее положение, мм; *p=0,039	25,01	24,27	29,2	22,82*



Динамика показателей шкал MMSE, MoCA и некоторых параметров ходьбы у пациентов основной группы при разделении на подгруппы по степени когнитивного снижения.

Dynamics of MMSE, MoCA and several gait parameters after division of main group into 2 subgroups according to cognitive decline.

Ранее было показано, что, исходя из данных о патофизиологии дисбазии при БП, перспективным направлением для коррекции нарушений ходьбы на развернутых стадиях БП является применение двух групп противодементных препаратов: Мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭС) [2]. Данная гипотеза была подтверждена исследованиями, проведенными в 2013 и 2016 гг., результаты которых показали перспективность применения препаратов данных групп для улучшения ходьбы на развернутых стадиях БП [5,6].

Выбор Мемантина в нашем исследовании обусловливался механизмом действия препарата за счет модулирования глутаматергической передачи от стриатума к специфическим зонам коры головного мозга, участвующим в контроле походки, а также данными об имеющемся у препарата нейропротективном эффекте в контексте гиперактивности глутаматергической нейротрансмиссии. В 2019 г. Y. Meng и соавт. [7] опубликовали метаанализ, в котором были оценены эффективность и безопасность применения ингибиторов АХЭС (ривастигмин, донепезил) и антагониста NMDA-рецепторов (Мемантин) для лечения пациентов с БП без когнитивных нарушений и с когнитивной дисфункцией, пациентов с деменцией с тельцами Леви. В данном метаанализе впервые опубликованы сведения об эффективности противодементных препаратов относительно разных доменов когнитивных функций (внимание, скорость обработки информации, исполнительные функции, память, зрительно-пространственные функции и язык). Ингибиторы АХЭС продемонстрировали эффективность в отношении внимания, скорости обработки информации, исполнительных функций, памяти и языка, но не оказали никакого эффекта относительно зрительно-пространственных нарушений по сравнению с плацебо. Прием Мемантина положительно повлиял на внима-

ние, скорость обработки информации и исполнительные функции. Однако ни ингибиторы АХЭС, ни Мемантин не уменьшили частоту падений. Несмотря на то что в данном метаанализе не было получено данных об эффективности изучаемых препаратов по отношению к симптомам паркинсонизма, известно, что Мемантин за счет способности активировать D2-дофаминовые рецепторы может в некоторой степени выступать синергистом препаратов леводопы, а также уменьшать выраженность леводопа-индуцированных дискинезий [8]. Необходимо также помнить, что когнитивная дисфункция, имеющаяся у пациентов с БП, снижает возможности немедикаментозной реабилитации, роль которой нельзя недооценивать в комплексном восстановлении функции ходьбы у данной группы больных.

Полученные нами результаты об изменении параметров ходьбы у пациентов с БП перекликаются с полученными ранее в работе O. Beauchet и соавт. [9] данными по коррекции ходьбы при болезни Альцгеймера: наблюдалось уменьшение вариабельности времени шага у людей с болезнью Альцгеймера на фоне приема Мемантина в дозе 20 мг/сут. Авторы объясняют положительный эффект Мемантина на вариабельность ходьбы улучшением глутаматергической передачи от стриатума к специфическим зонам кортикальных областей, участвующих в контроле походки, в том числе дополнительной моторной коры и дорсолатеральной префронтальной коры. В 2013 г. было проведено исследование эффективности Мемантина в дозе 20 мг на аксиальные симптомы БП при развернутых стадиях болезни [5]. Преимуществом данного исследования было то, что оно являлось плацебо-контролируемым, однако группа обследуемых составляла всего 13 больных с БП. Следует отметить, что в отличие от проведенных ранее работ критериями эффективности в данном исследовании были выбраны параметры компьютеризированной оценки ходьбы, что является несомненным преимуществом вследствие высокой объективизации полученных данных. В отличие от данных C. Moreau и соавт. нами получены убедительные доказательства положительного влияния Мемантина на фазу отрыва стопы от опоры, фазу стояния на двух ногах, латеральное положение, предварительную фазу (фаза пресвинга), отклонение центра давления влево, ритм. По показателям «удвоенное время шага», «опора на пятку» (% фазы опоры стопы) была выявлена тенденция к улучшению, однако не было получено статистически достоверных различий от группы сравнения. По-видимому, это связано с тем, что указанные параметры в большей степени зависят от активности дофаминергической системы, этот же факт объясняет отсутствие изменений скорости ходьбы на фоне терапии Мемантином.

На наш взгляд, исключительный интерес для практикующего врача представляют данные о наибольшем эффекте Мемантина на фазу отрыва стопы от опоры, фазу стояния на двух ногах, латеральное положение, предварительную фазу (фаза пресвинга), отклонение центра давления влево, ритм в подгруппе пациентов с БП и УКР. В свою очередь у пациентов с когнитивными нарушениями, достигающими степени деменции, Мемантин, по нашим данным, преимущественно улучшает показатели когнитивного статуса, в меньшей степени — ходьбы. В нескольких исследованиях, проведенных ранее, была показана эффективность Мемантина только в отношении коррекции когнитивных нарушений у пациентов с БП и деменцией, что полностью согласуется с нашими данными [11, 12]. Однако в метаанализе 2015 г. эффективность Мемантина на выраженность когнитивных нарушений у больных БП с деменцией не обнаружена [13]. Особый интерес представляет коррекция УКР и профилактика развития деменции у пациентов с БП. В 2010 г. О.С. Левин и соавт. описали эффективность Мемантина гидрохлорида в дозе 10 мг/сут в отношении коррекции когнитивной дисфункции пациентов с УКР. Наиболее высокая эффективность данного препарата была продемонстрирована в группе пациентов с дисрегуляторным типом УКР, но не с амнестическим [14]. Следует отметить, что пациентов с БП среди обследованных не было. В вышеупомянутом метаанализе 2019 г. Y. Meng и соавт. [7] описана эффективность ингибиторов АХЭС и Мемантина как у пациентов с БП с деменцией, так и у пациентов с БП и когнитивным снижением, не достигающим уровня деменции. Нами по результатам наблюдения за подгруппой пациентов с БП, нарушениями ходьбы и УКР не было получено данных, указывающих на улучшение когнитивных функций, однако именно у этих пациентов отмечена наибольшая положительная динамика в отношении дисбазии. Таким образом, для коррекции нарушений ходьбы с помощью препарата Мемантин наиболее перспективной группой являются пациенты с БП и УКР, которым необходимо назначать Мемантин для коррекции дисбазии, не дожидаясь прогрессирования когнитивных нарушений до степени деменции.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного открытого рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности препарата Мемантина гидрохлорида (Акатинол Мемантин) для коррекции нарушений ходьбы у пациентов с БП на развернутых стадиях установлено следующее: применение Мемантина в дозе 20 мг однократно утром в течение 3 мес позволило улучшить показатели когнитивной сферы по данным шкалы MMSE, гармонизировать соотношение различных фаз ходьбы между собой, улучшить ритм ходьбы по данным цифрового анализа ходьбы. При выявлении у пациентов с БП нарушений ходьбы коркового типа, рефрактерных к дофаминергической терапии, следует начинать терапию Мемантином независимо от степени выраженности когнитивной дисфункции. В перспективе необходимы проведение плацебо-контролируемого исследования, а также отсроченная оценка эффективности препарата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stegemöller EL, Wilson JP, Hazamy A, Shelley MC, Okun MS, Altmann LJ, Hass CJ. Associations between cognitive and gait performance during single- and dual-task walking in people with Parkinson disease. *Phys Ther.* 2014;94(6):757-766. https://doi.org/10.2522/ptj.20130251
2. Милюхина И.В., Грачева Е.В. Современные представления о нарушениях ходьбы при болезни Паркинсона и методах их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):96-101. Miliukhina IV, Gracheva EV. Modern views on gait impairment in Parkinson's disease and its correction. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(6):96-101. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20181186196
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-1601. https://doi.org/10.1002/mds.26424
4. Hanakawa T1, Fukuyama H, Akiguchi I, Kato M, Kimura J, Shibasaki H. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain*. 1999;122(7):1271-1282. https://doi.org/10.1093/brain/122.7.1271
5. Moreau C, Delval A, Tiffreau V, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, Hossein-Foucher C, Blum D, Sablonnière B, Schraen S, Allorge D, Destée A, Bordet R, Devos D. Memantine for axial signs in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(5):552-555. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303182
6. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JC, Whone AL, Ben-Shlomo Y. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):249-258. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00389-0
7. Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(3):1611-1624. https://doi.org/10.3892/etm.2018.7129
8. Wictorin K, Widner H. Memantine and reduced time with dyskinesia in Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand*. 2016;133(5):355-360. https://doi.org/10.1111/ane.12468
9. Beauchet O, Allali G, Launay C, Fantino B, Annweiler C. Does memantine improve the gait of individuals with Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2181-2182. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03648.x
10. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738-1745. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
11. Aarsland D, Brønnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011;11(4):371-378. https://doi.org/10.1007/s11910-011-0203-1
12. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2015;91(1074):212-220. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133247
13. Hui-Fu Wang, Jin-Tai Yu, Shao-Wen Tang, Teng Jiang, Chen-Chen Tan, Xiang-Fei Meng, Chong Wang, Meng-Shan Tan, Lan Tan Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's diseasedementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*. 2015;86:135-43. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307659
14. Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. Efficacy of Akatinol Memantine in Moderate Cognitive Impairments. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010;40:926-933. https://doi.org/10.1007/s11055-010-9347-8

Поступила 18.05.20
Received 18.05.20
Принята в печать 23.07.20
Accepted 23.07.20