

Что скрывается за термином «легкие когнитивные нарушения»?

О.С. Левин¹, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии;

А.Ш. Чимагомедова¹, ассистент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии;

А.Ю. Никитина¹, старший лаборант кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1).

В статье описана проблема преддементных когнитивных расстройств, диагностика и терапия пациентов с субъективными ментальными нарушениями. Приведены фармакотерапевтические рекомендации для лечения и профилактики легких когнитивных нарушений с использованием комбинации мемантина и мелатонина (Миладеан). Эффективность препарата Миладеан подтверждена результатами клинических исследований. Препарат рекомендован к широкому клиническому применению у пациентов с подозрением на когнитивное снижение и подтвержденным диагнозом.

Ключевые слова: легкие когнитивные расстройства, диагностика, фармакотерапия, комбинация мемантина и мелатонина, Миладеан.

What is hidden behind the term "mild cognitive impairment"?

O.S. Levin¹, MD, Professor, Head of the Department of Neurology with a course in Reflexology and Manual Therapy;

A.S. Chimagomedova¹, Assistant at the Department of Neurology with a course in Reflexology and manual Therapy;

A.Y. Nikitina¹, Senior laboratory assistant at the Department of Neurology with a course in reflexology and manual therapy.

¹ Federal State budgetary educational Institution of additional professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1).

The article describes the problem of pre-dementia cognitive disorders, diagnosis and therapy of patients with subjective mental disorders. Pharmacotherapeutic recommendations for the treatment and prevention of mild cognitive impairment using a combination of memantine and melatonin (Miladean) are given. The effectiveness of Miladean has been confirmed by the results of clinical studies. The drug is recommended for wide clinical use in patients with suspected cognitive decline and a confirmed diagnosis.

Keywords: mild cognitive disorders, diagnosis, pharmacotherapy, combination of memantine and melatonin, Miladean.

В последние годы все более пристальное внимание привлекает промежуточная («пограничная») стадия развития когнитивных нарушений, когда они еще не достигают степени деменции, но уже выходят из границ возрастной нормы. Для определения этого промежуточного состояния, временные рамки которого могут колебаться от нескольких месяцев до нескольких десятилетий, предлагались различные термины.

Первоначально термины, главным образом, подчеркивали зависимость от возрастных изменений головного мозга (доброкачественная старческая забывчивость, возрастное нарушение памяти, возрастная когнитивная дисфункция и т.д.). Но постепенно возобладала точка зрения, согласно которой указанное состояние скорее следует рассматривать как продромальную фазу дементирующего заболевания (табл. 1).

Быстрое увеличение числа пациентов с деменцией в последние десятилетия в большинстве стран, которое, возможно, усилилось в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции,

Таблица 1. Эволюция концепции возрастного снижения когнитивных функций
Evolution of the concept of age-related cognitive decline

Нормальное старение (возрастная дисфункция)	Продромальная фаза возраст-зависимого заболевания (например, БА или ДТЛ)
Доброкачественная старческая забывчивость (Kral, 1962) [1]	Злокачественная старческая забывчивость (Kral, 1962) [1]
Возраст-ассоциированное нарушение памяти (Crook, 1986) [2]	Забывчивость пожилого возраста (Blackford, 1989) [3]
Возрастное (непрогрессирующее) нарушение памяти (Blackford, 1989) [3]	Сомнительная деменция (Hughes, 1982) легкое когнитивное нарушение (Reisberg, 1988; Petersen, 1999) [4–6]
Возраст-ассоциируемое когнитивное снижение (возрастное когнитивное снижение) (Levi, 1994) [7]	Легкое нейрокогнитивное расстройство (APA, 2013) [8]

БА — болезнь Альцгеймера, ДТЛ — деменция с тельцами Леви.

Таблица 2. Диагностические критерии умеренного («легкого») когнитивного («нейрокогнитивного») расстройства

Diagnostic criteria for moderate ("mild") cognitive ("neurocognitive") disorder

Критерии	Petersen, 1999 [6]	Европейское общество БА, 2005 [9]	NIA-AA, 2011 [10]	DSM V, 2013 [11]
Жалобы пациента и/или «информанта»	+	Может касаться любой когнитивной функции		
Озабоченность врача когнитивным снижением пациента			+	+
Снижение когнитивных функций в течение последнего года		+	+	+
Объективно выявляемое когнитивное снижение при нейро-психологическом тестировании	Затрагивает память	Затрагивает любую из когнитивных сфер		
Сохранность функционального статуса	+	За исключением наиболее сложных функций*		
Отсутствие деменции	+	+	+	+

* не влияет на бытовую независимость

БА — болезнь Альцгеймера.

привлекло дополнительное внимание к проблеме преддементных (или додементных) когнитивных нарушений. Логично заключить, что диагностика когнитивных нарушений и их адекватная терапия на этой стадии могут быть наиболее эффективны в отношении предупреждения деменции. Промежуточные стадии, число которых по данным авторов колеблется от 1 до 5, по-разному трактуются ведущими специалистами. Консенсус существует только в отношении “mild cognitive impairment” (MCI), что лучше переводить на русский язык как «легкие когнитивные нарушения» (ЛКН), а большинством специалистов в нашей стране обозначается как «умеренное когнитивное расстройство» (УКР).

Диагностика этой стадии может осуществляться с помощью различных критериев, однако все они похожи друг на друга и включают в себя 5 основных пунктов:

1. Жалобы больного или его родственников, или врача, наблюдающего больного, на нарушения когнитивных функций;
2. Когнитивное снижение по данным нейропсихологического тестирования хотя бы в одной когнитивной сфере;
3. Прогрессирующее ухудшение состояния как минимум в течение последнего года;
4. Социальная и/или трудовая дезадаптация;
5. Отсутствие деменции.

Сравнительная характеристика разных вариантов данных критериев представлена в таблице 2.

ИНВОЛЮТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Быстрый рост распространенности когнитивных нарушений с увеличением возраста пациентов указывает на их связь с инволютивными

морфологическими изменениями в мозге, закономерно развивающимися по мере его старения.

С возрастом в головном мозге происходит снижение числа нейронов (на 0,1–0,2 % за каждый год после 50 лет), уменьшается численность дендритов, синапсов, рецепторов, происходит утрата глиальных элементов. Следствием этого является уменьшение объема мозга и отдельных его частей, снижение уровня метаболизма и перфузии мозга по данным функциональной нейровизуализации [12]. Некоторые зоны мозга более чувствительны к инволютивным изменениям. Как показывают данные нейровизуализации, атрофия в первую очередь затрагивает лобные доли (объем снижается на 0,5 % в год) и височные доли (объем снижается на 0,3 % в год), а также глубинные отделы, что приводит к быстрому увеличению боковых желудочков (на 3,2 % в год) [13]. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по мере старения в первую очередь снижается активность в лобной коре. Указанные морфологические изменения сопровождаются определенными нейромедиаторными изменениями [14, 15].

Все эти изменения являются субстратом возрастного снижения когнитивных функций, которое в первую очередь захватывает процессы нейродинамического характера, особенно внимание. В то же время большинство регуляторных и операциональных функций, в том числе процессы запоминания новой информации, остаются относительно сохранными (так называемые «кристаллические функции»). Таким образом, у большинства пожилых лиц возрастное ослабление когнитивных функций оказывается компенсированным (в том числе за счет такой сложной «нейропсихологической функции» как мудрость) и существенно не сказывается на жизнедеятельности пациента («нормальное» старение).

Более того, у сравнительно небольшой части людей уровень когнитивных функций остается тем же, что и в молодые годы («успешное» старение), что во многом детерминировано генетически.

Таким образом, сами по себе инволютивные изменения в мозге, связанные со старением нервной ткани, не могут служить субстратом развития деменции. Они служат лишь фоном для развития того или иного патологического процесса, который может иметь дегенеративный, сосудистый, метаболический или иной характер. Тем не менее, возрастные изменения могут снижать «церебральный резерв», в результате чего патологические изменения одной и той же выраженности в молодые годы могут оставаться асимптомными, а в пожилом возрасте — вызывать когнитивные нарушения.

С возрастом в мозге уменьшается содержание основных нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, ацетилхолина), что вносит важный вклад в развитие когнитивных нарушений у пожилых.

В ряде исследований показано, что с возрастом происходит ослабление активности дофаминергической системы, подтверждаемое снижением как пресинаптических, так и постсинаптических маркеров дофаминергических путей, а также снижением концентрации гомованиловой кислоты в цереброспинальной жидкости, указывающим на ослабление кругооборота дофамина [16]. Более того, по данным N.D. Volkow и соавт. (2000), снижение маркеров дофаминергической системы коррелирует у пожилых с нарушением выполнения тестов на функции лобной коры и ослаблением метаболизма в префронтальной и передней поясной коре [17]. В этом случае на первый план выходят снижение активности и концентрации внимания и другие проявления лобной дисфункции с вторичным расстройством памяти, а также сочетание когнитивного дефицита с аффективными нарушениями: апатией или депрессией.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Поскольку с самого начала MCI был переведен как УКР, было понятным, что отдельное место отведено для более ЛКН. В результате выяснилось, что для ЛКН, если мы принимаем критерии УКР, не осталось логически определяемого места, так как практически любое отклонение от возрастной нормы должно расцениваться как признак УКР. Тем не менее, в некоторых случаях диагностика ЛКН может быть осуществлена, например, тогда, когда у пациента или его родственников нет жалоб на когнитивные проблемы, но при скрининговом нейропсихологическом тестировании выявляется замедление скорости выполнения тестов за счет снижения концентрации и устойчивости внимания. В то же время такие пациенты хорошо

справляются с тестами, не предусматривающими время выполнения. Другие пациенты предъявляют когнитивные жалобы, но в значительной части случаев указанный дефект остается незаметным и выявляется только при случайном нейропсихологическом исследовании.

При УКР пациенты в целом сохраняют свою независимость и лишь в очень небольшой степени нуждаются в посторонней помощи. Они жалуются на необходимость тратить больше времени или больше усилий на выполнение тех заданий, которые раньше выполняли быстро и без особого труда. При УКР родственники и близкие пациентов могут не замечать каких-либо изменений или считать их проявлением возрастной нормы. В целом, различия между УКР и деменцией носят условный характер, скорее их следует рассматривать как части единого спектра (континуума).

И, наконец, еще одна промежуточная ступень когнитивного снижения может быть связана с понятием «субъективного когнитивного расстройства», которое характеризуется не только наличием жалоб на снижение памяти, но и его озабоченностью возможным когнитивным снижением, которое однако не подтверждается нейропсихологическим тестированием. Оно может проявляться отрицательной динамикой при повторном тестировании. У большинства пациентов с субъективным когнитивным расстройством, особенно молодого возраста, выявляется тревожно-депрессивное расстройство, психоэмоциональный стресс, а также альцгеймерофобия, объясняющаяся присутствием деменции в семейном анамнезе. Субъективное когнитивное расстройство требует настороженности в отношении возможного развития лобновисочной деменции. В этом случае декомпенсация будет происходить не столько в когнитивной сфере, сколько в изменениях личности с появлением поведенческих нарушений, и обозначается как «легкое поведенческое расстройство».

СУБЪЕКТИВНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Субъективные когнитивные нарушения (СКН) характеризуются наличием жалоб пациента на снижение памяти и других когнитивных функций, его озабоченностью возможным когнитивным снижением, которое, однако, не подтверждается при нейропсихологическом тестировании, либо выходом за пределы возрастной, культурной и образовательной нормы, либо отрицательной динамикой при повторном тестировании. У лиц молодого возраста СКН чаще всего вызываются тревожно-депрессивными расстройствами, психоэмоциональным стрессом. Иногда СКН провоцируются присутствием деменции в семейном анамнезе («альцгеймерофобия»).

В среднем и особенно пожилом возрасте СКН могут быть одним из «продромов» УКР (пре-УКР) и требуют к себе настороженности в связи с возможностью дальнейшего когнитивного снижения. Последнее особенно вероятно при сопутствующем изменении личности или появлении поведенческих нарушений («легкое поведенческое расстройство» — аналог «легкого нейрокогнитивного расстройства» в поведенческой сфере).

Таким образом, на сегодняшний день область преддементных когнитивных нарушений имеет сложную топографию, которая не поддается четкой однозначной классификации. С одной стороны, она вмещает чисто возрастные изменения, а с другой, более или менее успешно диагностируемые продромальные фазы прогрессирующих нейродегенеративных или цереброваскулярных заболеваний, приводящих к развитию деменции.

Наличие депрессии предопределяет склонность пациентов предъявлять жалобы на когнитивные проблемы, и, хотя к этим жалобам необходимо относиться весьма серьезно, однако по их интенсивности нельзя судить об объективном состоянии нейропсихологического статуса.

Путаница, которая существует в отношении степени тяжести когнитивных нарушений, к сожалению, распространяется и на оценку их синдромального статуса. Так часто проводится знак равенства между понятием «расстройство» и «нарушение». Между тем в международной практике принято считать, что «расстройство» ближе к понятию «синдрома» и предусматривает определенные механизмы развития, темп прогрессирования, сопутствующие коморбидные проявления. Таким образом, все это близко к понятию «синдрома», тогда как «нарушение» означает фактически выход за пределы возрастной нормы при нейропсихологическом тестировании. Соответственно нельзя говорить о СКН у пациента, который выполняет тесты в пределах возрастной нормы. А с другой стороны, отклонение от возрастной нормы при нейропсихологическом тестировании не всегда может быть обозначено как «нарушение».

Для индивидуальной оценки уровня 7 основных биомаркеров, применяемых в диагностике болезни Альцгеймера (БА), разработана тройная классификационная система А/ Т/ N, позволяющая прогнозировать дальнейшее течение заболевания [18].

А — отражает уровень бета-амилоида 1–42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или степень накопления амилоидного лиганда по данным ПЭТ,

Т — уровень общего тау в ЦСЖ и/или степень накопления тау-лиганда при ПЭТ,

N — биомаркеры нейродегенерации, которая с одной стороны оценивается по уровню фосфотау в ЦСЖ, степени церебральной атрофии в ти-

пичных для БА зонах (обычно с помощью рейтинговой шкалы оценивается атрофия гиппокампа и медиальных отделов височных долей либо височно-теменная атрофия с одной или обеих сторон).

Данная схема позволяет определить прогноз конверсии УКР в БА, например, если у пациента состояние соответствует формуле А-/ Т+/ N-, то вероятность конверсии минимальна, наоборот, при формуле А+/ Т+/ N- вероятность прогрессирования достаточно высока.

При диагностике продромальной фазы болезни телец Леви можно опираться не только на данные исследования биомаркеров, но также на клинические и нейропсихологические данные. Нейропсихологический профиль характеризуется ранним нарушением внимания и зрительно-пространственных функций. Однако еще до развития сколько-нибудь значимого когнитивного снижения или на очень раннем уровне когнитивного снижения при ДТЛ выявляются:

- нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз;
- снижение обоняния;
- вегетативная недостаточность (ортостатическая гипотензия, нарушение вариабельности сердечного ритма, дисфункция мочеиспускания);
- экстракампильные феномены и зрительный галлюциноз;
- депрессия;
- легкие признаки паркинсонизма;
- положительный семейный анамнез.

Типичны также относительная сохранность медиальных структур височных долей при КТ/ МРТ, выраженная медленноволновая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), низкий захват лиганда дофаминового транспортера в стриатуме (при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или ПЭТ), низкий захват 123-метилйодбензилгуанидина (МИБГ) при скинтиграфии миокарда, снижение метаболизма в затылочной коре при функциональной нейровизуализации [19].

Если еще недавно казалось, что эта пограничная зона будет линейно выстраиваться от субъективных когнитивных нарушений к объективно выявляемым легким нарушениям (пре-MCI), затем к умеренным когнитивным нарушениям (MCI) и далее к деменции, то в настоящее время мы можем уже на преклинической стадии определить нозологический диагноз с помощью биомаркеров, которые на данный момент выявляются, главным образом, в ЦСЖ.

Таким образом, на сегодняшний день область додементных нарушений имеет сложную гетерогенную структуру, которая не поддается четкой однозначной классификации. С одной стороны, она вмещает чисто возрастные изменения, а с другой — более или менее успешно диагностируемые продромальные фазы прогрессирующих нейроде-

генеративных или цереброваскулярных заболеваний, приводящих в конечном итоге к развитию различных форм деменции, которые на ранней стадии могут проявляться по-разному.

НАРУШЕНИЯ СНА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Не менее сложные взаимоотношения складываются в области взаимодействия нарушений сна и когнитивных расстройств. Сон — эволюционное приобретение человека, значение которого может выходить за пределы индивидуального существования, но несомненно связано с когнитивными и эмоциональными процессами, происходящими в дневное время. Хорошо известна связь между нарушением архитектуры сна, прежде всего редукцией медленноволнового сна с расстройством памяти, что позволило сформулировать гипотезу о роли сна в процессе консолидации следов памяти [20]. С другой стороны, нарушение сна с быстрыми движениями глаз в исследованиях было связано с дальнейшим развитием нейродегенеративной патологии с когнитивными проявлениями (ДТЛ и, в меньшей степени, БА) [21]. Таким образом, инсомнию, широко распространенную в популяции в связи с хроническим стрессом, тревожно-депрессивными нарушениями, плохой гигиеной сна, можно считать одним из факторов развития когнитивных нарушений. Возрастные изменения в системе регуляции сна и бодрствования во многом опосредованы снижением продукции мелатонина, количество которого с возрастом приближается к нулю.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение додементных когнитивных нарушений предполагает решение двух основных задач:

1. Предупреждение или замедление развития деменции;

2. Коррекция когнитивных и аффективных нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов.

Предупреждение развития деменции, прежде всего, предполагает ограничение дальнейшего повреждения головного мозга. Этому могут способствовать:

- коррекция сосудистых факторов риска
- адекватный контроль артериальной гипертензии с нормализацией или стабилизацией артериального давления (осторожность необходима у пациентов с двусторонним стенозом магистральных артерий головы или выраженным повреждением системы мелких мозговых сосудов);
- коррекция гиперлипидемии (диета, статины);
- адекватный контроль сахарного диабета и метаболического синдрома;

- коррекция гипергомоцистеинемии (прием фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂),
- коррекция дефицита витаминов;
- коррекция дефицита тестостерона (у мужчин) или эстрогенов (у женщин);
- коррекция сопутствующих заболеваний, особенно протекающих с хронической сердечной и дыхательной недостаточностью;
- коррекция нарушений сна (в том числе инсомнии и обструктивного апноэ сна);
- отмена или снижение дозы препаратов, способных оказать негативное влияние на когнитивные функции.

У пациентов с цереброваскулярным заболеванием важное значение имеет длительный прием антиагрегантов или антикоагулянтов, позволяющих предупреждать повторяющиеся ишемические эпизоды. У пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий при наличии легкого (но не тяжелого) когнитивного дефицита следует рассмотреть вопрос об оперативном лечении.

Хотя в ряде исследований у пациентов с УКР отмечаются признаки окислительного стресса, его роль в прогрессировании патологического процесса, приводящего к развитию деменции, остается неясной. В контролируемых исследованиях не удалось подтвердить способность витамина Е замедлять развитие БА у пациентов с амнестическим УКР [22].

Для усиления когнитивных функций применяют средства с различным механизмом действия, однако в клинических испытаниях ни один из предложенных препаратов не продемонстрировал способности замедлять развитие деменции.

Тем не менее, в краткосрочной перспективе некоторые препараты способны улучшать состояние когнитивных функций. Прежде всего это относится к стандартизированным препаратам Ginkgo Biloba (в дозе 240 мг/сут) [23].

Эффективны методы нейропсихологической реабилитации, направленные на улучшение запоминания (обучение мнемоническим приемам) или воспроизведения (опосредующие приемы, система записей и т.д.) [24]. Особенно важное значение имеет тренинг регулирующих когнитивных функций (способность переключаться от одной задачи к другой, тормозить неадекватные импульсивные реакции, планировать действия на ближайший и отдаленный период, решать сложные финансовые проблемы). Для снижения нагрузки на ослабленную рабочую память целесообразно обучать пациентов приемам разбивки сложных задач на ряд более элементарных этапов, шире прибегать к вербальной регуляции своих действий.

Методы нейропсихологической реабилитации, должны быть направлены не только на то, чтобы «развить» дефектную функцию, но и на то, что-

бы обойти, «шунтировать» имеющийся дефект, уменьшить его влияние на повседневную жизнь пациента. Занятия в группах могут быть предпочтительнее индивидуальных занятий, так как дополнительно обеспечивают эмоциональную поддержку пациента со стороны других членов группы.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕМАНТИНА ПРИ ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

В целом ряде контролируемых исследований несомненно доказана эффективность мемантина в лечении среднетяжелой и тяжелой «деменции альцгеймеровского типа» [25]. Однако, в ряде исследований удалось доказать эффективность мемантина и на ранней стадии [26, 27]. Таким образом, мемантин off-label широко применяется как в нашей стране, так и за рубежом в лечении всего континуума когнитивных нарушений. Проведенное нами исследование показало, что препараты мемантина более универсальны в их эффективности в лечении умеренного когнитивного расстройства.

При УКР с высоким риском конверсии в деменцию может быть целесообразным применение ингибиторов холинэстеразы и мемантина. Эффективность и безопасность мемантина показана у больных с УКР в отдельных длительных открытых исследованиях [28].

О КОМБИНАЦИИ МЕМАНТИНА И МЕЛАТОНИНА В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Атака специалистов на проблему легких и умеренных когнитивных нарушений с самого начала не задалась и привела лишь к серии поражений основных фармкомпаний, которые производили лекарственные средства для лечения деменции. Отрицательные результаты были получены, в частности, в отношении всех трех представителей группы ингибиторов холинэстеразы, пирацетама, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Одной из причин столь негативных результатов явилось отсутствие четкого клинического диагноза, поскольку пациентам с когнитивными нарушениями не проводилось тщательного нейропсихологического тестирования с целью уточнения диагноза. В этой ситуации предпочтительно применение комбинированного препарата, сочетающего «оба начала» с разными механизмами действия. Сложную химиофармакологическую задачу удалось выполнить специалистам компании АО Валента Фарм, которые разработали специальную лекарственную форму, объединяющую мемантин и мелатонин.

МИЛАДЕАН: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Миладеан является мультитаргетным препаратом, содержащим 5 мг мемантина и 3 мг мелатонина в форме таблеток, диспергируемых в полости рта. Препарат является комбинацией двух действующих веществ с доказанной клинической эффективностью и безопасностью и их совместное применение способствует повышению эффективности лечения когнитивных нарушений.

Согласно результатам регистрационного многоцентрового, проспективного, рандомизированного, двойного слепого исследования с активным контролем и контролем плацебо Миладеан продемонстрировал значимо более высокую эффективность в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с преддементными когнитивными нарушениями на фоне церебрального атеросклероза, других уточненных поражений сосудов мозга, гипертензивной энцефалопатии, неуточненной цереброваскулярной болезни, последствий внутричерепного кровоизлияния и инфаркта мозга длительностью около 3–3.5 лет с плацебо ($p < 0,05$), а спустя 8 недель терапии показатели когнитивного функционирования улучшились и по сравнению с группой пациентов, принимающих монотерапию мемантином 10 мг/сут, причем, более чем на 10 %. Более выраженное влияние Миладеана на когнитивные функции, по сравнению с мемантином, обусловлено вероятной синергией мемантина и мелатонина в отношении нейропротекции, эндотелиопротекции и коррекции нейровоспаления. Улучшение когнитивных функций на фоне приема Миладеана сопровождалось улучшением качества сна пациентов, а также нормализацией цикла сон-бодрствование, а как известно, нарушение циркадных ритмов тесно связано с нарушением когнитивных функций. При оценке параметров безопасности, статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих Миладеан, мемантин и плацебо не было выявлено. Миладеан хорошо переносится пациентами с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, и у препарата отсутствуют клинически значимые проаритмогенные риски. Таким образом, уникальная комбинация мемантина и мелатонина эффективна и безопасна в терапии пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями [29].

Литература

1. Kral V. A. Senescent forgetfulness: benign and malignant //Canadian Medical Association Journal. — 1962. — Т. 86. — №. 6. — С. 257.
2. Crook G. General George Crook: His Autobiography. — University of Oklahoma Press, 1986.

3. Blackford R. C., La Rue A. Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field // *Developmental neuropsychology*. — 1989. — Т. 5. — №. 4. — С. 295-306.
4. Hughes C. P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia // *The British journal of psychiatry*. — 1982. — Т. 140. — №. 6. — С. 566-572.
5. Reisberg B. et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type // *Drug Development Research*. — 1988. — Т. 15. — №. 2-3. — С. 101-114.
6. Petersen R. C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Archives of neurology*. — 1999. — Т. 56. — №. 3. — С. 303-308.
7. Meiran N. et al. Individual differences in self reported cognitive failures: The attention hypothesis revisited // *Personality and Individual Differences*. — 1994. — Т. 17. — №. 6. — С. 727-739.
8. American Psychiatric Association Division of Research. Highlights of changes from dsm-iv to dsm-5: Somatic symptom and related disorders // *Focus*. — 2013. — Т. 11. — №. 4. — С. 525-527.
9. Aalten P. et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia: results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. — 2007. — Т. 24. — №. 6. — С. 457-463.
10. Frisoni G. B., Winblad B., O'Brien J. T. Revised NIA-AA criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: a step forward but not yet ready for widespread clinical use // *International psychogeriatrics*. — 2011. — Т. 23. — №. 8. — С. 1191-1196.
11. American Psychiatric Association D. et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. — Washington, DC : American psychiatric association, 2013. — Т. 5. — №. 5.
12. Inglese M., Ge Y. Quantitative MRI: hidden age-related changes in brain tissue // *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. — 2004. — Т. 15. — №. 6. — С. 355-363.
13. Resnick S. M. et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults // *Cerebral cortex*. — 2000. — Т. 10. — №. 5. — С. 464-472.
14. Zhang K. et al. PET imaging of neural activity, β -amyloid, and tau in normal brain aging // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2021. — С. 1-13.
15. Shen X. et al. The relationship between cerebral glucose metabolism and age: report of a large brain PET data set // *PloS one*. — 2012. — Т. 7. — №. 12. — С. e51517.
16. Rehman H. U., Masson E. A. Neuroendocrinology of ageing // *Age and ageing*. — 2001. — Т. 30. — №. 4. — С. 279-287.
17. Volkow N. D. et al. Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism // *American Journal of Psychiatry*. — 2000. — Т. 157. — №. 1. — С. 75-80.
18. Blazhenets G. et al. Validation of the Alzheimer Disease dementia conversion-related pattern as an ATN biomarker of neurodegeneration // *Neurology*. — 2021. — Т. 96. — №. 9. — С. e1358-e1368.
19. Левин О. С. и др. Деменция с тельцами Леви // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. — 2018. — №. 2. — С. 11-21.
20. Cellini N. Memory consolidation in sleep disorders // *Sleep medicine reviews*. — 2017. — Т. 35. — С. 101-112.
21. Chiaro G. et al. REM sleep behavior disorder, autonomic dysfunction and synuclein-related neurodegeneration: where do we stand? // *Clinical Autonomic Research*. — 2018. — Т. 28. — С. 519-533.
22. Grimm M. O. W., Mett J., Hartmann T. The impact of vitamin E and other fat-soluble vitamins on Alzheimer's disease // *International journal of molecular sciences*. — 2016. — Т. 17. — №. 11. — С. 1785.
23. Tan M. S. et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Alzheimer's disease*. — 2015. — Т. 43. — №. 2. — С. 589-603.
24. Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment // *International Psychogeriatrics*. — 2008. — Т. 20. — №. 1. — С. 57-66.
25. Folch J. et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications // *Journal of Alzheimer's Disease*. — 2018. — Т. 62. — №. 3. — С. 1223-1240.
26. Herrmann N., Li A., Lanctôt K. Memantine in dementia: a review of the current evidence // *Expert opinion on pharmacotherapy*. — 2011. — Т. 12. — №. 5. — С. 787-800.
27. Левин О. С., Юнищенко Н. А., Дударова М. А. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. — 2009. — Т. 109. — №. 7. — С. 36-42.
28. Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy // *Expert opinion on drug safety*. — 2009. — Т. 8. — №. 1. — С. 89-109.
29. Левин О.С., Захаров В.В., Хачева К.К., Владыкин А.Л., Глобенко А.А. Патогенетическая терапия когнитивных нарушений: результаты многоцентрового плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности препарата Миладеан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(10):60-68.