



Д. Пенг, Кс. Юан, Р. Зу,
Департамент неврологии Пекинского госпиталя
Министерства здравоохранения Китая

Применение мемантина гидрохлорида для лечения различных подтипов деменции

Во введении к обзору (Peng et al., 2013) указывается, что мемантин гидрохлорид является препаратом первой линии, одобренным Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (FDA) для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера. С целью анализа имеющихся по этой проблеме публикаций, авторами был проведен скрининг англоязычных статей, индексируемых базой данных PubMed по ключевым словам и их сочетаниям: «memantine» (мемантин) и «Alzheimer's disease(s)» (болезнь Альцгеймера), «glutamatergic» (глутаматергический) и «Alzheimer's disease(s)», «frontotemporal dementia» (фронтотемпоральная деменция), «dementia with Lewy Bodies» (деменция с тельцами Леви), «Parkinson's disease dementia» (деменция при болезни Паркинсона) или «vascular dementia» (сосудистая деменция), опубликованных за период 2007-2012 гг.

Обсуждая особенности функционирования глутаматергической нейромедиаторной системы при различных приводящих к деменции заболеваниях, авторы обращают внимание на ее ключевую роль в процессах обучения и памяти. В этом отношении подчеркивается значение физиологической активации N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов. Отмечается, что в спокойном состоянии пресинаптическая мембрана глутаматных нейронов постоянно и медленно продуцирует глутамат, усиливая фоновый «шум» обучающих сигналов. В тех случаях, когда процесс дезорганизуется, плотность NMDA-рецепторов медленных глутаматных каналов на постсинаптической мембране снижается, ослабляя обучающий сигнал, что ведет к ослаблению длительной потенциации и, как результат, расстройству поведения сигнала запоминания. Медленное высвобождение глутамата пресинаптической

мембраной способствует значительному поступлению Ca^{2+} через NMDA-каналы на постсинаптической мембране, что приводит к внутриклеточному переизбытку кальция и, вследствие этого, к апоптозу.

Авторы отмечают, что мемантин является неконкурентным потенциал-зависимым антагонистом NMDA-рецепторов с умеренной степенью аффинности. Место связывания мемантина находится внутри ионных каналов NMDA-рецепторов и перекрывается с местами связывания эндогенных NMDA-антагонистов Mg^{2+} . Удаление мемантина из канала происходит медленнее, чем Mg^{2+} , и умеренная интенсивность деполяризации может снять Mg^{2+} «блок», в то время, как для снятия «блока», вызванного мемантином, требуется более устойчивая деполяризация. Свойство мемантина обеспечивать «блок» NMDA ионных каналов и уменьшать ненадлежащее поступление Ca^{2+} при наличии умеренно повышенного уровня глутамата сопровождается предупреждением преходящей физиологической активации, обусловленной высокой концентрацией освобожденного синапсом глутамата. Мемантин уменьшает фоновый «шум» Ca^{2+} , проходящего через NMDA-рецепторы при патологических состояниях. Однако в тех случаях, когда уровень глутамата в синаптической щели временно повышается (что требуется для процессов обучения и запоминания), развивающаяся в результате деполяризация постсинаптической мембраны является достаточной для того, чтобы вытеснить мемантин и сделать возможным приток Ca^{2+} как результат более сильной стимуляции. При низком фоновом уровне «шума» могут определяться изменения в постсинаптических сигналах и происходит длительная потенциация, являющаяся на синаптическом уровне

фундаментальным процессом для обучения и запоминания. Имея в виду данный механизм действия, мемантин может корректировать расстройство проведения глутаматного сигнала и оказывать симптоматический лечебный эффект на различные подтипы деменции [3].

Авторы подчеркивают, что мемантин также может оказывать потенциальный нейропротективный эффект при нейродегенеративных заболеваниях [7]. Чрезмерный приток в клетки кальция рассматривается как ранняя ключевая «ступенька» к глутаматной эксайтотоксичности, которая имеет место при многих нейродегенеративных заболеваниях. Мемантин связывается с NMDA-рецепторами, блокирует NMDA-каналы и уменьшает приток Ca^{2+} и апоптоз, тем самым ингибируя цитотоксичность, индуцированную возбуждающими аминокислотами.

В клинической части обзора приводится ссылка на руководство Европейской федерации неврологических обществ по диагностике и лечению болезни Альцгеймера [5], в котором отмечается, что эффективность терапии мемантином в этих случаях имеет наиболее высокий уровень доказательности (уровень А). Авторы указывают, что преимущества препарата в отношении влияния на когнитивные и некогнитивные симптомы достаточно очевидны. Мемантин обнаруживает положительное влияние на когнитивные расстройства различной тяжести и активность в повседневной жизни при улучшении общего состояния больных. Имеются данные в отношении редукции у пациентов возбуждения и бреда (уровень доказательности В).

Ссылаясь на руководство Американской психиатрической ассоциации [2], авторы отмечают эффективность мемантина в случаях умеренной – тяжелой симптоматики при болезни Альцгеймера, что подтверждено рандомизированными контролируруемыми клиническими исследованиями. Кроме того, подчеркивается, что метаанализы рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований исследований [2, 4] продемонстрировали статистически значимое улучшение когнитивности при применении мемантина по сравнению с плацебо при легкой – умеренной выраженности нарушений, что позволило расширить показания для использования препарата, включив в них случаи заболевания с легкой степенью выраженности симптоматики. Кроме того, указывается, что комбинация мемантина и донепезила более эффективна, чем использование донепезила в качестве монотерапии [2].

Имеются данные, что мемантин может уменьшать накопление тау-протеина у пациентов с болезнью Альцгеймера, а также, вероятно, редуцировать патологические изменения, связанные с тау-протеином при фронтотемпоральной деменции [6]. Авторы ссылаются на ряд исследований, в которых было показано, что при применении мемантина у больных с фронтотемпоральной деменцией статистически значимо улучшаются показатели по нейропсихиатрическому опроснику (NPI), в частности, отмечается уменьшение безразличия, возбуждения и тревоги.

В обзоре клинических исследований больных, страдающих деменцией с тельцами Леви [1], был продемонстрирован положительный эффект мемантина, проявляющийся в улучшении когнитивности и общего функционирования пациентов, а также в редукции психопатологической симптоматики (в этом отношении различий в эффективности при сравнении с рисперидоном и циталопрамом выявлено не было).

В ряде исследований [1] показано существенное улучшение когнитивности, сна, возможностей повседневной деятельности и общего функционирования у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, получающих мемантин (при сравнении с плацебо). При этом, в тех случаях, когда значимого улучшения когнитивной функции у пациентов с болезнью Паркинсона не наблюдалось, после отмены мемантина имело место прогрессирование когнитивных нарушений [8].

В руководстве Европейской федерации неврологических обществ (2012) [5] цитируется рандомизированное, двойное слепое контролируемое плацебо проспективное исследование 166 больных (51% с сосудистой деменцией и 49% с болезнью Альцгеймера), в котором было продемонстрировано значительное улучшение когнитивности и повседневного функционирования у пациентов с обоими диагнозами. В руководстве рабочей группы Американской психиатрической ассоциации (2007) [2] отмечалось, что в двух 6-месячных исследованиях пациентов с легкой или умеренной сосудистой деменцией ($n = 579$ и $n = 321$) когнитивная функция и поведение больных значительно улучшились при использовании мемантина по сравнению с плацебо при отсутствии статистически значимых изменений в функционировании и по шкале общего впечатления.

В заключении авторы указывают, что в настоящее время имеются убедительные данные, доказывающие роль нарушений в глутаматергической нейромедиаторной системе при различных вариантах деменции. Мемантин позволяет уменьшить когнитивный дефицит, связанный с глутаматными нарушениями, и оказывает нейропротективное действие. При этом рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют эффективность препарата при различных подтипах деменции. По мнению авторов, когда вариант деменции не может быть достоверно идентифицирован или в случаях отсутствия очевидной терапевтической стратегии, мемантин, имея в виду его широкий спектр действия, может оказаться простым и надежным выбором.

Список литературы находится в редакции.

Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, №3. – С. 69-71.

Один из препаратов мемантина, представленных в Украине, зарегистрирован под торговым названием Денигма 10 мг, №140 («Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД»).