РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ мемантина: обзор доказательной базы

Е.А. Хаустова, В.Г. Безшейко,
Украинский научно-исследовательский институт социальной, судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев

Согласно докладу ВОЗ, посвященному глобальному бремени заболеваний, деменция отнимает около 11,2% лет трудоспособного периода жизни у людей в возрасте старше 60 лет. Это больше, чем при инсульте (9,5%), мышечно-скелетных (8,9%), кардиоваскулярных заболеваниях (5,0%) и всех формах онкологической патологии (2,4%). По интернациональному и мультидисциплинарному консенсусу экспертов, доля потери работоспособности вследствие деменции выше, чем при любом другом заболевании, за исключением повреждений спинного мозга и терминальных стадий рака [1]. Установлено, что в Великобритании расходы на содержание и помощь лицам с когнитивными нарушениями превышают 4,6 млрд фунтов, а в США – 18 млрд долларов в год. Кроме того, члены семьи оказывают поддержку таким лицам, постоянно испытывая существенный психологический стресс. Также они вынуждены отдавать часть своих доходов на их содержание [2].

Распространенность деменции в европейских странах в популяции более 65 лет достигает 30%. Приблизительно у 13,9% лиц пожилого возраста (около 40 млн > 65 лет) и у 44% взрослого населения США после 85 лет диагностируется деменция [3, 4, 5]. В Украине на сегодняшний день насчитывается около 49 тыс. пациентов с деменцией, включая болезнь Альцгеймера (БА), сосудистые и смешанные деменции [6, 7].

Кроме того, в последнее десятилетие в мире наблюдается отчетливая тенденция к сокращению числа населения с одновременным увеличением доли лиц пожилого возраста. ВОЗ отмечает возрастание доказательной базы по глобальной распространенности, инцидентности деменции, ассоциированной смертности и глобальным экономическим затратам. Причем большая часть этих данных, поступающая от стран с высоким уровнем дохода, свидетельствует о росте распространенности деменции, особенно среди пожилых. В среднем ежегодно в мире регистрируется около 7,7 млн новых случаев деменции. В 2010 г. общее количество лиц с деменцией составляло 35,6 млн. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. следует ожидать увеличение этого показателя до 65,7 млн, а к 2050 г. – до 115,4 млн [8].

Современные тенденции в терапии БА

К сожалению, на сегодняшний день на фармацевтическом рынке доступна лишь симптоматическая по своей природе терапия, направленная на восстановление нейротрансмиттерного дисбаланса, вызванного заболеванием. Речь идет о применении ингибиторов холинэстеразы, мемантина, а также антипсихотиков и антидепрессантов для коррекции поведенческих симптомов БА. Помимо этого, сейчас активно разрабатываются препараты, которые могли бы оказывать прямое воздействие на субстрат болезни – экстрацеллюлярный амилоид β и интрацеллюлярные нейрофибриллярные клубки (скопления тау-белка).

В современных руководствах обозначено, что всего три препарата из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) одобрены для лечения БА: донепезил, галантамин и ривастигмин. Только для этих лекарственных средств собрана достаточная доказательная база. Как известно, механизм действия данной группы медикаментов направлен на улучшение холинергической передачи путем замедления дезактивации ацетитилхолина ацетилхолинэстеразой в синаптической щели. Разработка препаратов началась после распространения холинергической гипотезы БА, согласно которой на ранних стадиях болезни происходит нарушение в холинергических системах базальных отделов переднего мозга. Этот процесс включает утрату ацетилхолиновых нейронов и ферментной активности для синтеза и деградации ацетилхолина, что приводит к нарушениям памяти и других когнитивных и некогнитивных функций [9].

Препараты, одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), приведены в таблице 1.

Эффективность иАХЭ была предметом изучения многих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В целом донепезил, галантамин и ривастигмин показали преимущества в улучшении когнитивных функций, повседневной активности и глобального функционирования у пациентов с легкой и умеренной БА. Указанные препараты практически не отличаются по эффективности. Что касается гастроинтестинальных побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея, абдоминальный спазм), в большей степени они характерны для донепезила, однако по другим нежелательным реакциям препарат более безопасен.

Показательным в плане эффективности и безопасности этих препаратов является метаанализ, проведенный Hansen et al. (2008). Авторы проанализировали результаты 27 РКИ и пришли к выводу, что донепезил, галантамин и ривастигмин способны стабилизировать или замедлить ухудшение в когнитивном функционировании, поведении и глобальных изменениях при БА. При прямом сравнении донепезил и ривастигмин были немного эффективнее галантамина, поскольку достоверно в большей мере улучшали глобальную оценку состояния пациентов. При этом

Таблица 1. Препараты, одобренные FDA для лечения БА (модиф. Национальным институтом старения, 2014) [10]

Название	Тип и применение	Механизм действия	Наиболее распространенные побочные эффекты
Мемантин	NMDA-антагонист: терапия умеренной и тяжелой БА	Блокирует токсический эффект, ассоциированный с избыточным глутаматом и регулирует активацию последнего	Головокружение, головная боль, запор, запутанность
Галантамин	иАХЭ: лечение симптомов легкой и умеренной БА	Предотвращает разрушение ацетилхолина и стимулирует никотиновые рецепторы для высвобождения ацетилхолина в головном мозге	Тошнота, рвота, диарея, потеря веса и аппетита
Ривастигмин	иАХЭ: лечение симптомов легкой, умеренной БА	Предотвращает разрушение ацетилхолина и бутирилхолина (химического вещества, схожего с ацетилхолином) в головном мозге	Тошнота, рвота, диарея, набор веса, потеря аппетита, мышечная слабость
Допенезил	иАХЭ: лечение симптомов легкой, умеренной, тяжелой БА	Предотвращает разрушение ацетилхолина в головном мозге	Тошнота, рвота, диарея

в контексте изменений в поведении допенезил был более эффективным, чем галантамин. Кроме того, было выявлено, что допенезил обладал наименьшим риском нежелательных явлений (ривастигмин – наибольшим) [11].

Уникальность действия мемантина

Согласно современным руководствам и рекомендациям FDA, для терапии БА кроме иАХЭ можно использовать мемантин. Например, в руководстве по лечению болезни Альцгеймера Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE) мемантин рекомендован для лиц с БА умеренной тяжести, которые плохо переносят или имеют противопоказания к иАХЭ, а также для терапии тяжелой БА [12].

Как известно, глутматная эксайтотоксичность, медиированная N-метил-D-аспартатными (NMDA) рецепторами, является главным фактором, ответственным за гибель нейронов, индуцированной амилоидом β (Аβ). Таким образом, NMDA-рецепторы являются многообещающей мишенью для предотвращения прогрессирования нейродегенерации. Теоретически, любое заболевание ЦНС, характеризующееся глутамат-индуцированной эксайтотоксичностью, можно лечить при помощи антагонистов NMDA-рецепторов. Такие состояния включают БА (при которой глутаматная эксайтотоксичность является каузальным фактором гибели нейронов), церебральную ишемию (нейроны, находящиеся в центре ишемии, высвобождают глутамат для гиперстимуляции окружающих нейронов), болезнь Паркинсона и Гантингтона.

Мемантин – единственный доступный NMDA-антагонист, по которому исследования III-IV фазы показали эффективность и безопасность в лечении БА/деменции (табл. 2). Следует отметить, что другие препараты, блокирующие каналы NMDA-рецепторов, например кетамин, вызывают тяжелые нежелательные явления, в том числе и для ЦНС. По всей видимости, необычным для ингибиторов NMDA-рецепторов свойствам мемантин обязан своему специфическому действию, а именно связыванию сразу с двумя участками NMDA-рецепторов. Поскольку модуляция активности NMDA-рецептора может как повышать, так и снижать возбудимость нейрональных сетей, даже малейшие различия в механизме действия их антагонистов могут существенно влиять на клинический эффект [13]. Кроме того, от других антагонистов NMDA-рецепторов мемантин отличается тенденцией к более быстрому ингибированию и более низкой аффинности к последнему [14].

Мемантин взаимодействует с различными рецепторами. Кроме глутаматного NMDA-рецептора, этот препарат проявляет аффинность к 5-HT_3-рецепторам, причем в большей степени, чем другие NMDA-антагонисты. Как отмечают Rammes et al. (2001), антагонизм в отношении серотониновых рецепторов 3-го типа наблюдается у многих антидепрессантов и, по всей видимости, аффинность к этому рецептору обеспечивает антидепрессивные эффекты мемантина и амантадина [16]. По мнению других авторов, антагонизм к 5-HT_3-рецепторам, по крайней мере частично, ассоциирован также с улучшением когнитивного функционирования. Механизм этого действия до конца не выяснен, но продемонстрирован на мышах в экспериментах с поиском воды в лабиринте и обладающих нейротоксическими повреждениями базальных отделов переднего мозга [17, 18].

Кроме того, установлено, что мемантин, наряду с амантадином и дизоцилпином, является блокатором α_7-никотиновых и $\alpha_4\beta_2$-нейронных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, что указывает на возможность его применения при табакозависимости [19, 20]. На сегодняшний день проводится РКИ с оценкой эффективности мемантина в воздержании от курения у лиц, преодолевших рак (идентификатор «ClinicalTrials.gov» NCT01535040).

Seeman et al. описали агонистическое действие мемантина на дофаминовые D_2-рецепторы. По мнению исследователей, некоторые клинические эффекты мемантина могут быть связаны с ним [21].

Такой уникальный механизм действия способствует нормализации работы нейрональной сети в условиях комплексных изменений при БА. Эффекты мемантина включают снижение фосфорилирования тау-белка, Аβ-токсичности, оксидативного стресса, нейровоспаления и улучшение нейрогенеза (рисунок).

Место мемантина в терапии БА

Главное, чем отличаются препараты, разрешенные к применению при деменции, это их эффективность в условиях БА / сосудистой деменции с различной степенью тяжести. Показательным в этом плане можно считать метаанализ, проведенный Di Santo et al. (2013). В нем проанализированы все работы по донепезилу, ривастигмину, галантамину и мемантину. Анализ релевантных РКИ позволил сделать вывод, что все препараты достоверно улучшали когнитивные функции, эффект на психические и поведенческие исходы был менее выражен, но также статистически значим. При этом различия в эффективности

Таблица 2. Глутаматергические препараты на фармацевтическом рынке / в разработке (модиф. Francis et al., 2012) [15]

Препарат	Активность в отношении рецептора	Фаза	Ключевые результаты в исследованиях	Одобрение к применению
Мемантин	Неконкурентный вольтаж-зависимый антагонист NMDA-рецепоров	IV (пострегистрация)	Положительный эффект на общее состояние, когнитивное и повседневное функционирование при умеренной/тяжелой БА; снижает ажитацию, хорошо переносится	2002; умеренная/ тяжелая БА
Нерамексан	Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов	III	Положительный эффект на память у животных	
CX-516	Позитивный аллостерический модулятор AMPA-рецепторов	II	Предположительный положительный эффект на память и когнитивные функции	
D-циклосерин	Модулятор NMDA-рецепторов	II (у пожилых без деменции)	Положительный эффект на память у здоровых добровольцев; нет преимуществ при БА	
LY451395	Потенциатор AMPA-рецепторов	II	Нет преимуществ в отношении когнитивных функций при умеренной/тяжелой БА; возможно улучшение поведенческих симптомов	
EVT 101	Антагонист NMDA-рецепторов (на участке NR2B)	I (здоровые добровольцы)	Возможный положительный эффект на функционирование мозга	

в зависимости от тяжести БА для иАХЭ не были обнаружены, но у мемантина подобные отличия были. Влияние этого препарата на функциональные нарушения являлось более выраженным у тяжелых пациентов [23].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный Raina et al. (2008), позволил прийти к схожим выводам. По мнению авторов, существует достаточная доказательная база для констатации того, что мемантин улучшает когнитивное функционирование и глобальную оценку состояния пациента. Что касается других исходов, данные РКИ в этом контексте ограниченны, однако с высокой степенью доказательности можно судить о том, что мемантин улучшает качество жизни у пациентов с умеренной и тяжелой БА. Однако в этом систематическом обзоре авторы упоминают лишь то, что в рамках РКИ оценивали эффективность мемантина как среди пациентов с лекой/умеренной БА, так и с умеренной/тяжелой БА, и не делают предположение о зависимости эффективности мемантина от тяжести заболевания. Кроме того, исследователи подчеркивают, что большинство испытаний по мемантину длились до 28 недель, что ограничивает данные по эффектам препарата при его более длительном использовании [24].

Анализ результатов трех РКИ продемонстрировал, что мемантин достоверно улучшает нейропсихиатрические симптомы при БА. В частности, Wilcock et al. (2008) показали снижение ажитации/агрессии у пациентов с БА на 12-й и 24-й неделях терапии. Помимо этого, в группе плацебо отмечали ускорение прогрессирования заболевания, а также значительное ухудшение когнитивных и функциональных исходов, а в группе мемантина все эти показатели были достоверно лучше при хорошей переносимости [25].

Ряд выводов, касающихся эффективности мемантина, сделала рабочая группа Кокрановского сотрудничества. Последний систематического обзор по этой проблеме был опубликован в 2006 г. В нем авторы подчеркнули следующие моменты[26].

1. Умеренная/тяжелая БА. Анализ указывает на положительное влияние 6-месячного курса лечения мемантином: на когнитивные функции по результатам батареи тестов для тяжелых нарушений (SIB), повседневную активность по шкале повседневной активности, разработанной специально для болезни Альцгеймера (ADCS-ADL) и поведение по нейропсихиатрическому инвентарю (NPI). Эти данные согласуются с клинической оценкой изменений.
2. Легкая/умеренная БА. Использование мемантина достоверно улучшало когнитивные функции, что подтверждалось клинической оценкой изменений, но достоверных различий в поведенческих симптомах и повседневной активности не обнаружено.
3. Легкая/умеренная сосудистая деменция. Анализ подтвердил достоверные улучшения при использовании мемантина в когнитивном функционировании и поведении.
4. Прием мемантина был связан с меньшей ажитацией.
5. Лечение мемантином хорошо переносится.

Отдельное внимание обращают на себя исследования, в которых оценивалась эффективность сочетанного применения иАХЭ и мемантина, поскольку эти препараты имеют различный механизм действия. Так, Riordan et al. (2011) на основании данных РКИ пришли к выводу, что добавление мемантина к лечению пациентов с БА, которые уже получают донепезил, имеет статистически достоверные преимущества в контексте повседневной активности (ADCS-ADL) и когнитивного функционирования (SIB) в сравнении с монотерапией последним [27].

В другом РКИ Tariot et al. (2004), в котором оценивался сочетанный прием мемантина и донепезила, сообщалось о схожих результатах. Достоверные улучшения отмечали для когнитивного функционирования (SIB), повседневной активности (ADCS-ADL) и изменений клинических показателей по шкале оценки изменения состояния пациента на основании впечатления врача по результатам опроса (CIBIC). При этом авторы указывают на хорошую переносимость мемантина. Так, частота отмены лечения в связи с нежелательными явлениями при назначении мемантин + донепезил в сравнении с плацебо + донепезил составила 7,4 и 12,4% соответственно без достоверных различий [28].

Еще в одном РКИ, где сравнивали эффекты добавления мемантина к терапии донепезилом на повседневную активность, авторы также пришли к выводу о преимуществах комбинированной терапии. Статистически достоверные отличия в группе мемантина отмечали в такой повседневной активности, как уход за собой, умение вести беседу и просмотр ТВ. Это же касается субшкал ADCS-ADL, с помощью которых оценивали выполнение сложных задач и автономию. Исследователи заключили, что добавление мемантина оказывает положительное действие на общее функционирование и когнитивную обработку информации, лежащей в основе выполнения повседневной деятельности [29].

Рисунок. Спектр мишеней действия мемантина (модиф. Zheng et al., 2014) [22]

Согласно этим данным, можно сделать вывод, что сочетанное использование мемантина и иАХЭ имеет дополнительные преимущества. Это нашло свое подтверждение в рекомендациях третьего Канадского консенсуса по диагностике и лечению деменции при использовании такой комбинации для терапии БА (2006). Однако в 2012 г. рекомендации были пересмотрены в связи с новым исследованием DOMINO, в котором различия между моно- и комбинированной терапией не подтвердились. На сегодняшний день ученые констатировали отсутствие однозначного мнения и необходимость в дальнейшем изучении совместного применения препаратов [30].

По мнению Francis et al. (2012) из Королевского колледжа Лондона (Великобритания), в ближайшем будущем следует ожидать переход с монотерапии БА на комбинированную. Основой комбинированного лечения авторы видят иАХЭ и глутаматергические средства (мемантин). По их мнению, такая позиция нашла свое отображение в результатах биохимических и доклинических исследований с использованием животных моделей БА и в клиническом опыте. Однако, несмотря на широкий опыт применения этой комбинации доказательств, полученных в рамках РКИ, для широкого определения эффектов этого не достаточно. Например, существует несколько РКИ, в которых мемантин добавляли к терапии донепезилом в стабильных дозах (описаны выше). Однако результаты исследований, в которых терапию БА инициировали комбинацией мемантин + иАХЭ, еще не публиковали [15]. Следует также добавить, что мемантин и иАХЭ не имеют фармакокинетических взаимодействий и не потенцируют побочные эффекты друг друга, что делает сочетание этих препаратов хорошим вариантом для лечения умеренной/тяжелой БА [31].

Мемантин в реальной клинической практике

Мемантин, давно и довольно успешно применяющийся для лечения деменции, в Украине представлен брендовым и рядом генерических средств. Выбор препарата в реальной клинической практике определяется оптимальным соотношением эффективности и безопасности, цены и качества.

С февраля 2014 г. в Украине появился генерик мемантина Мемокс (компания «Фарма Старт», Украина) в двух дозировках – 10 и 20 мг. Схема приема аналогична таковой у брендового препарата: таблетки следует принимать один раз в сутки ежедневно в одно и то же время вместе с пищей или независимо от ее приема. Мемокс применяется по следующей схеме титрации с постепенным повышением дозы на 5 мг в неделю в течение первых трех недель: 1-я неделя (1-7-й день): полтаблетки препарата Мемокс в дозе 10 мг (5 мг/сут) на протяжении недели; 2-я неделя (8-14-й день): 10 мг/сут в течение недели; 3-я неделя (15-21-й день): 15 мг/сут в течение недели; начиная с 4-й недели: 20 мг/сут ежедневно. Рекомендуемая поддерживающая, она же максимальная, доза составляет 20 мг/сут, в том числе для пациентов пожилого возраста.

Пилотная оценка результатов клинического применения Мемокса на протяжении курса терапии свидетельствует о нарастании положительного эффекта в отношении когнитивных функций и успешности выполнения различных видов повседневной деятельности пациентов с деменцией. Были отмечены такие позитивные клинические феномены, как повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности, а также уменьшение выраженности ряда поведенческих и психотических симптомов деменции (ажитации и агрессии, раздражительности и неустойчивости настроения, аберрантного моторного поведения).

Выводы

1. Мемантин – препарат с уникальным механизмом действия, который обладает свойствами, позволяющими снижать фосфорилирование тау-белка, Аβ-токсичность, оксидативный стресс, нейровоспаление и способствовать нейрогенезу. Подобные свойства мемантина предоставляют значительные преимущества в лечении деменции.

2. Мемантин является одним из четырех препаратов, обладающих доказанной эффективностью в лечении БА. Он одобрен FDA и Европейским агентством лекарственных средств (EMA). При этом мемантин – единственный не антихолинергический препарат, рекомендуемый при БА.

3. Использование мемантина при деменции рекомендовано всеми современными руководствами по лечению деменции. В основном этот препарат эффективен при умеренной/тяжелой БА, что отличает его от иАХЭ, которые рекомендуются при легкой/умереной БА.

4. Механизм действия мемантина предполагает возможность его комбинированного применения с иАХЭ с повышением общей эффективности терапии. Особенно это актуально при тяжелой БА. Данное предположение подтверждается рядом РКИ, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

5. Выбор препарата Мемокс в реальной клинической практике терапии деменции определяется оптимальным соотношением его эффективности и безопасности, а также цены и качества.

Список литературы находится в редакции.