МЕМАНТИН В ЛЕЧЕНИИ различных видов деменции у пациентов пожилого возраста

Н.Ю. Бачинская, В.А. Холин, А.А. Шулькевич, И.Ф. Рожелюк, А.А.Тихоненко, К.Н. Полетаева,
Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев

Пожилой возраст является значимым фактором риска развития когнитивных нарушений, в том числе деменции [1, 3, 5, 7]. Современная демографическая ситуация характеризуется непрерывным увеличением числа лиц старших возрастных групп среди населения. Согласно прогнозам ООН, в Украине доля пожилых людей в возрастной структуре популяции будет стремительно расти. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространение деменции у лиц старшего возраста в зависимости от возрастной группы колеблется от 5 до 15%. Чаще когнитивные нарушения возникают на фоне нейродегенеративного процесса, цереброваскулярной патологии и их сочетания [2, 4, 6].

Старческое слабоумие ассоциируется не только с медицинскими проблемами, но и с огромными социальными и психологическими ограничениями для семьи и общества в целом [1, 3, 4]. Поэтому адекватные терапевтические подходы к лечению данной патологии являются весьма актуальным вопросом. Наряду с тем, что противодементные препараты должны соответствовать высоким требованиям эффективности и переносимости с учетом их длительного приема, не менее важным аспектом в лечении деменции являются вопросы комплайенса. Точное следование схеме титрации дозы, удобство применения и кратность приема – вот те факторы, которые во многом способствуют успеху терапии. В 2013 г. в нашей стране был зарегистрирован препарат Мемокс (мемантина гидрохлорид) производства ООО «Фарма Старт» (Украина) из формы «in bulk» (Синтон, Испания) с содержанием мемантина 20 мг в одной таблетке. Данная форма позволяет принимать препарат один раз в день, обеспечивая при этом терапевтическую концентрацию в плазме крови в течение суток.

Применение мемантина гидрохлорида является основным направлением глутаматергической терапии на современном этапе развития подходов в лечении синдрома деменции. Этот препарат сочетает в себе свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов и частичного агониста AMPA-рецепторов глутамата, осуществляя таким образом нейропротекторный эффект, а также положительно влияя на показатели обучения и памяти. Нейротрансмиттер глутамат принимает участие во многих физиологических процессах в центральной нервной системе. В то же время при когнитивных нарушениях в результате воздействия различных факторов наблюдается гиперактивация глутаматных NMDA-рецепторов, что приводит к их дисфункции и последующей гибели нейронов посредством рецепторно-индуцированной деполяризации, нарушения транспорта кальция в клетку и озникновения феномена свободнорадикального окисления нейрональных мембран (эксайтотоксичности). Бета-амилоид является нерастворимым дериватом большого трансмембранного гликопротеина, или предшественника амилоидного белка. Он способен активировать NMDA-рецепторы либо повышать их чувствительность. Вместе с тем активация NMDA-рецепторов может увеличивать образование β-амилоида и тау-протеина.

Настоящее сравнительное исследование было проведено с учетом того факта, что ранее терапевтическая концентрация мемантина гидрохлорида обеспечивалась приемом двух таблеток по 10 мг/сут. Так, в ходе наблюдения за пациентами с деменцией в течение трех месяцев проводилось сравнение эффективности и переносимости мемантина гидрохлорида в дозе 10 мг с приемом дважды в сутки и новой разработки – 20 мг в день единоразово.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено с привлечением пожилых пациентов, страдающих деменцией альцгеймеровского и сосудистого типа. Для проведения сравнительного анализа были сформированы две группы больных по 26 человек в каждой. Средний возраст в обеих группах достоверно не отличался и составил 70,50 ± 2,5 года. Средний балл по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) составил 20,63 ± 0,40 балла в первой группе и 20,75 ± 0,48 балла – во второй без достоверных различий. Группы были идентичны по длительности обучения (15 лет) и соотношению лиц (50: 50) с диагнозом болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД). Также они были откорректированы по сопутствующей антигипертензивной терапии. В дополнение, в исследование включались пациенты с начальной и умеренной деменцией, ранее никогда не получавшие противодементных препаратов. Обе группы больных в течение первого месяца проходили стадию титрации дозы по стандартной схеме, предполагавшей еженедельное повышение дозы препарата на 5 мг до уровня 20 мг/сут к четвертой неделе лечения. После этого, начиная со второго месяца, первая группа продолжала принимать

препарат по две таблетки в день (10 + 10 мг), тогда как вторая – один раз (20 мг).

Пациенты обеих групп находились под наблюдением в течение трех месяцев. Обследование больных проводили до начала приема препарата (визит 0) и спустя три месяца терапии (визит 2).

Диагноз синдрома деменции и его тип определялся на основании критериев МКБ-10, Национального института неврологических/коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциации болезни Альцгеймера (ADRDA), а также с учетом общеклинического, неврологического, нейропсихологического обследований при использовании методов нейровизуализации (КТ/МРТ головного мозга).

Для оценки когнитивного состояния применялись такие нейропсихологические методики, как MMSE и шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog) [8, 9].

MMSE является одним из наиболее часто используемых в современных исследованиях тестов для оценки общего психического статуса [126]. Данная шкала состоит из ряда субтестов, которые позволяют быстро и эффективно оценить ориентировку испытуемого во времени и месте, состояние кратковременной и долговременной памяти, функцию речи, гнозиса и праксиса. В MMSE выделяют шесть блоков:

- ориентировка в месте (максимальная оценка) – 5 баллов;
- ориентировка во времени (максимальная оценка) – 5 баллов;
- фиксация и непосредственное воспроизведение (максимальная оценка – 3 балла);
- концентрация внимания и арифметический счет (максимальная оценка – 5 баллов);
- воспроизведение трех слов после переключения внимания (кратковременная память) (максимальная оценка – 3 балла);
- речь и праксис (максимальная оценка – 9 баллов).

Максимальная оценка, которую можно получить при прохождении MMSE, составляет 30 баллов. На основании полученной оценки возможно ранжирование степени когнитивного дефицита. Так, общая оценка 30-28 баллов указывает на условную норму, 27-25 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 24-19 баллов – мягкую деменцию, 18-10 баллов – умеренную деменцию и ниже 10 баллов – тяжелую деменцию.

ADAS-cog была разработана как батарея тестов для оценки когнитивных функций, которые наиболее часто страдают при БА. С помощью данной шкалы можно оценить следующие параметры: четкость формулировок, понимание устной речи, запоминание инструкций, затруднение при подборе слов, выполнение устных команд, наименование предметов, конструктивный и идеаторный праксис, ориентация, вспоминание и узнавание слов.

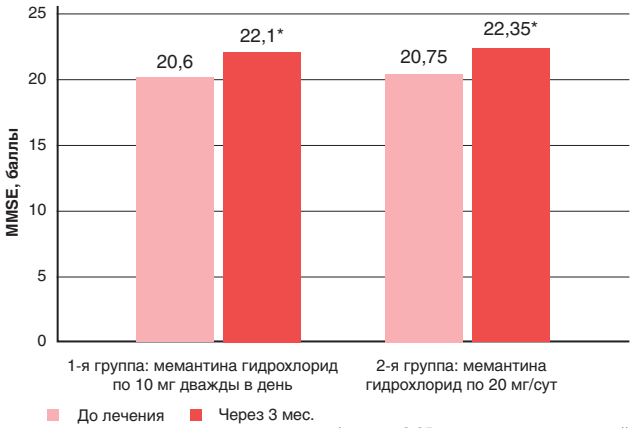
Вначале выполняется задание на оценку речевых функций. Исследователь беседует с испытуемым в течение 10 минут, чтобы оценить его способность говорить и понимать устную речь (субтесты «четкость формулировок», «понимание устной речи», «затруднение при подборе слов»). Затем он просит выполнить задания на запоминание 10 слов, предъявляя пациенту на карточках одно за другим, а затем воспроизвести их (субтест «вспоминание слов»). После этого выполняются следующие задания. Оценка субтестов (за исключением таких, как «ориентация», «вспоминание слов» и «узнавание слов») колеблется от 0 баллов, что указывает на отсутствие нарушения, до 5 баллов – максимально выраженное нарушение функции. Оценка 1 балл отражает очень мягкие нарушения, 2, 3 и 4 балла – мягкие, умеренные и тяжелые соответственно. Субтест «ориентация» включает восемь вопросов, позволяющих оценить ориентацию пациента во времени, месте и собственной личности. Испытуемому присваивается 1 балл за каждый ошибочный ответ. При выполнении субтестов «вспоминание слов» и «узнавание слов» пациенту необходимо вспомнить или узнать слова, которые ему были предварительно предъявлены для запоминания. При прохождении субтеста «вспоминание слов» пациента просят воспроизвести 10 слов, которые ему были предварительно даны на карточках. Больному присваивается 1 балл за каждое слово, которое он не смог воспроизвести. При выполнении субтеста «узнавание слов» пациент должен узнать 12 слов, которые ему были предварительно предъявлены, из 24 слов, 12 из которых он слышит впервые. Пациенту выставляется 1 балл за каждое слово, которое он не смог узнать. Общая оценка по ADAS-cog колеблется от 0 баллов, что свидетельствует об отсутствии нарушений, до 70 баллов – максимально выраженных нарушениях. Следует отметить, что данная шкала является наиболее часто используемым инструментом при изучении эффективности лекарственных средств для лечения деменции в мультицентровых клинических испытаниях [9] .

Результаты исследования и их обсуждение

Группа пациентов с деменцией при БА характеризовалась малозаметным началом патологии и постепенным ухудшением памяти и других когнитивных функций, что приводило к нарастающей дезадаптации в повседневной жизни. Большинство лиц с БА жаловались на ухудшение памяти. Помимо этого, у больных БА наблюдались трудности при подборе слов и в построении фраз, нарушения эпизодической памяти, зрительно-пространственной ориентации и праксиса.

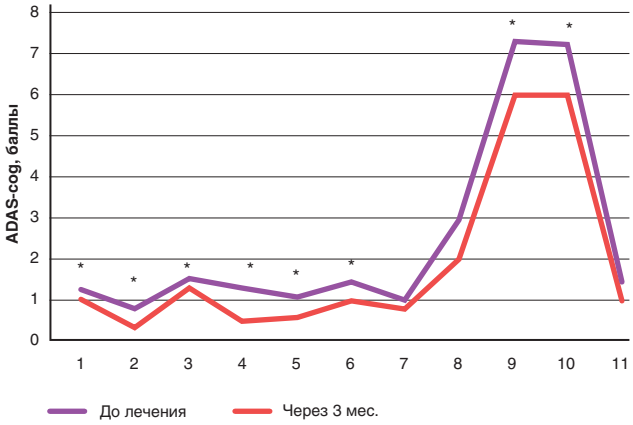
Пациенты с СД на фоне снижения внимания и памяти предъявляли множество соматических жалоб, а когнитивный дефицит носил гетерогенный характер с преимущественным ухудшением исполнительных функций. У ряда больных отмечалась прогрессирующая хроническая недостаточность мозгового кровообращения гипертонического и/или атеросклеротического, дисметаболического генеза, у некоторых в анамнезе были повторные острые нарушения мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки различной локализации.

Согласно полученным результатам МРТ-/КТ-исследований головного мозга, у больных БА наблюдали атрофические изменения различной степени выраженности, при этом определяли расширение боковых и третьего



* – p < 0,05, достоверность различий между показателями до и после лечения.

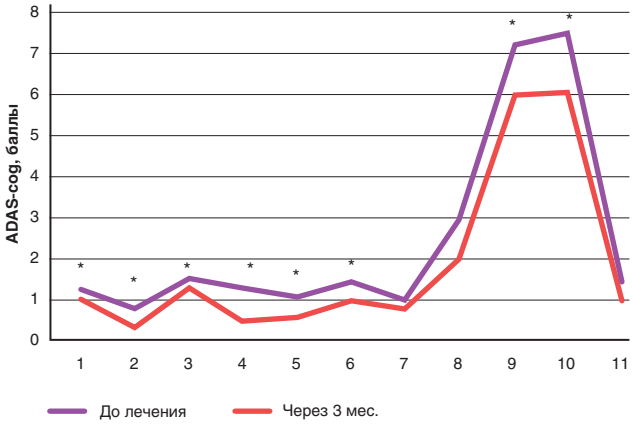
Рис. 1. Динамика общего балла по MMSE у больных деменцией под влиянием лечения мемантина гидрохлоридом



1 Четкость формулировок
2 Понимание устной речи
3 Сложности при подборе слов
4 Наименование
5 Выполнение команд
6 Конструктивный праксис
7 Идеаторный праксис
8 Ориентация
9 Вспоминание слов
10 Узнавание слов
11 Запоминание инструкций

* – p < 0,05, достоверность различий между показателями до лечения и через 3 месяца.

Рис. 2. Динамика баллов по ADAS-cog у больных деменцией (1-я группа) под влиянием лечения мемантина гидрохлоридом



1 Четкость формулировок
2 Понимание устной речи
3 Сложности при подборе слов
4 Наименование
5 Выполнение команд
6 Конструктивный праксис
7 Идеаторный праксис
8 Ориентация
9 Вспоминание слов
10 Узнавание слов
11 Запоминание инструкций

* – p < 0,05, достоверность различий между показателями до лечения и через 3 месяца.

Рис. 3. Динамика баллов по ADAS-cog у больных деменцией (2-я группа) под влиянием лечения мемантина гидрохлоридом

желудочков, а также субарахноидальных пространств, единичные участки лейкоареоза перивентрикулярно и/или в субкортикальных отделах головного мозга и префронтальной коре. У пациентов с СД выявлены многочисленные участки лейкоареоза перивентрикулярно и/или в субкортикальных отделах головного мозга и префронтальной коре, очаги ишемии в медиальных отделах височных долей, таламусе, в отдельных случаях – лакунарные очаги и атрофические изменения.

После трех месяцев лечения у пациентов обеих групп отмечено улучшение когнитивных функций, на что указывает положительная динамика нейропсихологических тестов (MMSE, ADAS-cog). Когнитивный статус улучшался по мере увеличения продолжительности лечения. Так, через три месяца лечения в обеих группах больных имела место положительная динамика общего балла по MMSE по сравнению с исходными показателями (рис. 1). Межгрупповых различий относительно динамики изменений в ходе лечения не выявлено. Положительные результаты были отмечены за счет изменения показателей таких субтестов, как «ориентировка в месте» и «воспроизведение слов после отвлечения внимания».

Улучшение когнитивного статуса под влиянием терапии мемантина гидрохлоридом сопровождалось также достоверным уменьшением общего балла по шкале ADAS-cog. Кроме того, в ходе исследования не было обнаружено существенных межгрупповых различий в изменении как общего показателя по ADAS-cog, так и ее субшкал.

При анализе отдельных субтестов ADAS-cog в сравниваемых группах достоверная положительная динамика была отмечена через три месяца приема препарата. Положительные изменения когнитивных функций наблюдались по всем составляющим субтестов для оценки речи и памяти ($p < 0,05$), а также при выполнении заданий ($p < 0,05$) (рис. 2, 3).

Выводы

Подводя итоги проведенного исследования, следует отметить, что в ходе лечения мемантина гидрохлоридом серьезных побочных реакций зарегистрировано не было. В первой группе исследование завершили 20 человек, во второй – 21. Прекращение участия не было связано с медицинскими причинами либо нежелательными эффектами. Также важно подчеркнуть, что пациенты обеих групп достаточно хорошо переносили терапию.

Таким образом, использование одной таблетки мемантина гидрохлорида в дозе 20 мг/сут продемонстрировало сравнимую клиническую эффективность в краткосрочной перспективе по отношению к схеме приема препарата по две таблетки в день в дозе 10 мг. Вместе с тем применение режима дозирования препарата Мемокс в долгосрочной перспективе, предполагающего однократный прием, вероятно, позволит значительно улучшить комплайенс у пожилых больных с синдромом деменции.

Список литературы находится в редакции.