РОЛЬ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИХ средств в лечении деменций

С.Г. Бурчинский,
Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев

Разработка средств и методов фармакотерапии всех форм деменций является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Это обусловлено высокой значимостью проблемы болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД) в инвалидизации населения старших возрастных групп. Значительные демографические сдвиги в промышленно развитых странах на протяжении XX ст. привели к 2-3-кратному увеличению доли пожилых людей и значительно большему возрастанию числа лиц старческого возраста в популяции.

По современным представлениям, сенильные деменции подразделяются на нейродегенеративные – преимущественно БА, деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), деменцию при болезни Паркинсона (ДБП), СД и смешанные формы.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения расценивает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости у людей пожилого возраста. Однако не менее актуальна сегодня и проблема СД, составляющей около 20% всех случаев деменции и являющейся второй по частоте причиной развития слабоумия после БА.

Необходимо подчеркнуть, что в Украине именно СД считается наиболее распространенной формой деменции. Так, на ее долю приходится 42%, что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, то есть значительная часть населения Украины просто не доживает до возраста манифестации БА. В большинстве случаев при СД в той или иной степени выявляется и нейродегенеративный компонент, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию у таких больных.

В целом сегодня в фармакотерапии деменций можно выделить три основных стратегических направления, такие как:

- стимуляция холинергической нейромедиации;
- нейропротекторное действие;
- нейротрофический эффект.

При сосудистых и смешанных формах деменций к упомянутым направлениям необходимо добавить также вазотропное действие.

Вместе с тем, реально затормозить нейродегенеративный процесс можно только с помощью специфической патогенетической фармакотерапии. При этом наиболее эффективным путем является воздействие на холин- и глутаматергические процессы в головном мозге.

Выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах – ведущие нейрохимические механизмы развития всех форм возраст-зависимой когнитивной дисфункции, а ослабление холинергических влияний непосредственно связано с основным клиническим проявлением деменции – синдромом слабоумия.

Препараты холинергической терапии – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) с различной степенью успешности применяются для лечения БА и других форм деменций. Эффективность данных препаратов существенно выше именно при БА, тогда как при СД холинергическая терапия зачастую не приводит к клинически выраженному улучшению состояния больных. Кроме того, иАХЭ минимально влияют на поведенческие и психоэмоциональные расстройства у пациентов с деменциями, нередко играющие в клинической картине значительную роль.

Именно поэтому в последние годы особую популярность приобрела стратегия глутаматергической фармакотерапии. На сегодняшний день глутамат рассматривается как один из ведущих нейрохимических механизмов реализации когнитивных функций. Его эффекты в ЦНС реализуются, в частности, через систему специфических N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов. Физиологическая роль NMDA-рецепторов связана с обеспечением формирования памяти (особенно долгосрочной) и процессов нейропластичности (через активацию сети межнейронных контактов).

При всех формах деменций, сопровождающихся развитием нейродегенеративного процесса, отмечается гиперактивность NMDA-рецепторов, что приводит к развитию феномена эксайтотоксичности – каскада дегенеративных реакций в нейроне, а именно метаболической дезинтеграции, оксидативного стресса и апоптоза, приводящих в итоге к гибели клетки. Кроме того, гиперактивация NMDA-рецепторов повышает интенсивность образования бета-амилоида и тау-протеина – основных нейрохимических маркеров БА.

Таким образом, в определенных условиях глутамат может оказывать непосредственное токсическое воздействие на нейроны, определяющее формирование когнитивного дефицита, а также развитие нарушений

высших психических функций – поведенческих реакций и психоэмоционального баланса, то есть всего симптомокомплекса, наблюдающегося при различных клинических формах деменций.

В итоге, развитие стратегии глутаматергической фармакотерапии деменций, основанной на блокаде гиперактивных NMDA-рецепторов и прерывании реакций эксайтотоксичности, стало одним из важных направлений современных нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Результатом исследований и разработок в рамках упомянутой стратегии стало создание препарата мемантин.

По своей химической природе мемантин принадлежит к группе адамантанов – регуляторов активности NMDA-рецепторов. Мемантин может не просто блокировать упомянутые рецепторы, а действовать в качестве своеобразного «адаптогена» глутаматергической нейромедиации, поддерживая физиологическую роль глутамата (через активацию ионного канала). При этом он обеспечивает блокаду данного канала в условиях развития эксайтотоксичности, то есть при патологическом возбуждении NMDA-рецепторов. Этот механизм способствует прекращению патологической импульсации упомянутого типа рецепторов, сохраняя возможность проведения через них физиологических глутаматергических рецептор-эффекторных реакций. В результате описанного механизма мемантин проявляет нейропротективные свойства в отношении холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, ослабляет процессы апоптоза и сохраняет полноценное функционирование гиппокампа. Следует отметить, что в ходе эксперимента и в клинических условиях это приводило к выраженному улучшению всего спектра когнитивных функций.

В процессе клинического применения мемантин продемонстрировал наиболее комплексное клинико-фармакологическое действие из всех препаратов для лечения деменций.

У пациентов с различными формами деменций (в первую очередь БА, СД и смешанных форм) под влиянием мемантина отмечается улучшение всего спектра когнитивных функций (память, ориентация, скорость нейродинамических процессов), расстройств речи, психоэмоциональных функций, психопатологической симптоматики (спутанность, страх, тревожность) и способности к самообслуживанию. Кроме того, при лечении данным препаратом отмечается выраженный медико-социальный эффект, а именно уменьшение социальной нагрузки на родственников пациентов и обслуживающий персонал [1, 2, 4, 6, 7]. В целом положительное терапевтическое действие различной степени выраженности достигалось у 75-88% больных, что следует признать весьма высоким показателем в фармакотерапии деменций [4, 7]. При этом важными свойствами препарата являлись:

- раннее начало клинического действия (уже через две недели терапии);
- эффективность при умеренных и тяжелых клинических формах болезни, когда применение иАХЭ в большинстве случаев является клинически незначимым;
- долгосрочный характер выявленных эффектов (при лечении длительностью до года);
- эффективность в отношении как когнитивной, так и некогнитивной (расстройства поведения и психоэмоциональной сферы) симптоматики, что позволяет уменьшить дозовые нагрузки при комбинированной терапии с нейролептиками и антидепрессантами или даже отказаться от их применения;
- достаточно высокая степень безопасности и хорошая переносимость;
- возможность применения в условиях комбинированной терапии с препаратами кардио- и вазотропного типа действия, назначаемыми пациентам с СД, а также при наличии сопутствующей кардиологической патологии у лиц пожилого возраста.

Особенно важно подчеркнуть, что мемантин в отличие от иАХЭ действует не только как когнитивный активатор, но способен также замедлять прогрессирование нейродегенеративного процесса [3, 7]. В то же время отсутствие какого-либо перекрестного взаимодействия мемантина с иАХЭ позволяет применять комбинированные схемы лечения мемантином в сочетании с препаратами иАХЭ при необходимости усиления воздействия на когнитивный дефицит в отдельных клинических случаях [5].

В связи с этим особо следует отметить появление в Украине отечественного препарата мемантина под названием Мемокс (ООО «Фарма Старт») из формы «in bulk» (Синтон, Испания) с содержанием 10 и 20 мг мемантина гидрохлорида. Соответствие европейским стандартам качества в сочетании с разнообразием дозовых форм и экономической доступностью позволяет проводить гибкую индивидуализированную терапию различных форм и стадий дементного процесса.

Режим дозирования при лечении мемантином гидрохлоридом обеспечивается процедурой титрования и является следующим:

- 1-я неделя – 5 мг/сут (0,5 таблетки);
- 2-я неделя – 10 мг/сут;
- 3-я неделя – 15 мг/сут;
- 4-я неделя – 20 мг/сут (рекомендуемая поддерживающая доза).

Уменьшение рекомендуемой дозы до 10 мг/сут желательно только для пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени выраженности. У лиц пожилого и старческого возраста, а также при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется (при тяжелых нарушениях применение мемантина не рекомендуется).

В заключение следует подчеркнуть, что оптимизация фармакотерапии деменций является одним из наиболее сложных процессов в клиническом плане, но при этом одним из самых актуальных разделов клинической неврологии. В связи с этим дальнейшее расширение опыта

применения мемантина гидрохлорида, вероятно, поможет решить важнейшую медико-социальную проблему современности.

Литература

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. и др. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного исследования эффективности и безопасности препарата акатинол мемантин // Журн. неврол. психиат. – 2005. – Т.105, № 2. – С. 72-76.

2. Дзяк Л.А., Мизякина Е.В. Абикса – новая стратегия лечения больных сосудистой деменцией // НейроNews. – 2008. – № 3. – С. 68-71.

3. Danysz W., Parsons C.G., Mobius H.-J. et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action // Neurotox Res. – 2000. – V. 2. – P. 85-97.

4. Doody R., Wirth Y., Schmitt F. et al. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease //Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2004. – V. 18. – P. 227-232.

5. McKnight C., Switching cholinesterase inhibitors // Geriatrics Aging. – 2007. – V. 10. – P. 158-161.

6. Reisberg B., Doody R., Stoffer A. et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease // Arch Neurol. – 2006. – V. 63. – P. 49-54.

7. Schneider L.S., Mangialasche F., Andreasen N. et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014 // J Intern Med. – 2014. – V. 275. – P. 251-283.

ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕМЕНЦИИ

Деменция является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием и представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Прогрессирующее течение данной патологии оказывает негативное влияние на здоровье человека и накладывает значительное социально-экономическое бремя как на пациентов, так и на лиц, ухаживающих за ними. При этом ранняя диагностика позволяет своевременно начать фармакологические и нефармакологические интервенции для стабилизации состояния больного и снизить нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

На сегодняшний день доступны данные, которые свидетельствуют о том, что патогенез многих психических расстройств ассоциируется с повышенной активностью глутаматергической системы, в связи с чем исследователи обратили внимание на такой компонент в патогенезе деменций, как нейромедиатор – глутамат.

Эффективным и хорошо изученным представителем данной группы является мемантин – неконкурентный низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов и одновременно агонист амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионата (AMPA) глутаматных рецепторов. Эффективность мемантина в лечении деменции, в том числе болезни Альцгеймера (БА), как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, а также его благоприятный профиль безопасности были подтверждены результатами многих исследований.

Так, в 2002 г. Orgogozo et al. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо 28-недельного исследования, проведенного в 50 центрах Франции, Бельгии и Швейцарии. В исследование был включен 321 пациент с сосудистой деменцией: у 80% больных отмечались мелкие очаги в белом веществе головного мозга, а у 30% – крупные постинсультные очаги (в сочетании с мелкими или изолированно).

Участники были рандомизированы для приема 10 мг мемантина дважды в день и плацебо. Эффективность терапии определяли с помощью нейропсихологического тестирования и CIBIC+. Через 28 недель терапии у больных, получавших мемантин, показатели шкалы оценки когнитивных функций при БА (ADAS-cog) значительно улучшились по сравнению с группой плацебо: при приеме мемантина средний балл увеличился в среднем на 0,4 пункта, а в группе плацебо – уменьшился на 1,6 пункта; таким образом, к концу исследования разность между группами составила 2 пункта.

Аналогичные изменения наблюдались и по другим шкалам: MMSE, когнитивной шкале Gottfries – Brane – Steen и шкале наблюдения среднего медперсонала за пожилыми пациентами. Эффективность мемантина была более значительной у больных с большей выраженностью когнитивных нарушений. Помимо этого, у пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата, а частота побочных эффектов в обеих группах была схожей.

Также в 2013 г. было опубликовано руководство Министерства здравоохранения Сингапура (MOH Singapore, 2013), в котором мемантин рекомендован в качестве монотерапии, а также в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) у пациентов с умеренной и тяжелой стадией БА. Кроме того, антагонисты NMDA-рецепторов авторы рекомендуют рассматривать для лечения больных с легкой и умеренной стадией БА, если терапия иАХЭ противопоказана, плохо переносится или заболевание прогрессирует, несмотря на адекватно подобранную дозу.

Учитывая клинические преимущества, иАХЭ и антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) целесообразно назначать пациентам с легкой и умеренной стадией сосудистой деменции. Помимо этого, иАХЭ или антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) можно рекомендовать лицам с когнитивными и поведенческими симптомами, ассоциированными с деменцией с тельцами Леви.

Также в этом руководстве указано, что антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) и иАХЭ могут быть рассмотрены для управления когнитивными и поведенческими симптомами при фронтотемпоральной деменции. При назначении данных препаратов авторы рекомендуют внимательно изучать когнитивные функции, настроение и поведение больного в первые 3-6 месяцев после начала терапии, а затем не реже одного раза в год или по клиническим показаниям.

Подготовила Татьяна Ильницкая