РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД к терапии синдрома деменции: возможности мемантина гидрохлорида

На сегодняшний день деменция является одной из серьезных медико-социальных проблем. Увеличение в популяции числа лиц пожилого и старческого возраста, изменение образа жизни, в частности характера и объема физических и эмоциональных нагрузок, рациона питания, воздействие ряда химических факторов, невероятный объем различной информации способствуют увеличению количества случаев возникновения когнитивных нарушений.

Социальная значимость проблемы деменции обусловлена большими материальными затратами, которые связаны с лечением пациента, страдающего деменцией, а также осуществлением мероприятий по уходу за ним. В этом контексте важное значение имеет совершенствование методов ранней клинической и инструментальной диагностики когнитивных расстройств.

Деменция является клиническим проявлением многих нейродегенеративных заболеваний, причем, за редким исключением, причина ее кроется в ацетилхолиновом дефиците, а при болезни Паркинсона (БП) и деменции с тельцами Леви (ДТЛ) она ассоциирована с появлением β-амилоида в мозге, как и при болезни Альцгеймера (БА). Хотя при БП и ДТЛ клинический двигательный дефицит не является отражением уровня агрегации α-синуклеина в мозге, когнитивные нарушения имеют четкую связь с отложениями β-амилоида.

Последние данные Британского банка мозга и прижизненного выявления β-амилоида в мозге с помощью биомаркера (Pittsburg B compound PET traser) указывают на связь β-амилоида не только со степенью когнитивного снижения, но и с вариантом БП, сопровождающимся нарушением ходьбы и равновесия при отсутствии тремора и, по всей вероятности, имеющим патогенетическое родство к ДТЛ и БА. Кроме того, известно, что корковый холинергический дефицит более выражен при ДТЛ и деменции при БП по сравнению с БА [1]. Поэтому использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) для лечения деменции при БП и ДТЛ в настоящее время активно изучается.

Вне зависимости от причин развития деменции, связанных с генетической предрасположенностью, влиянием заболеваний и др., одним из факторов, способных замедлить наступление когнитивного снижения, является когнитивный резерв (КР). Врожденные структурно-функциональные особенности головного мозга, а также такие факторы, как уровень интеллектуальных нагрузок, образования, характер трудовой деятельности и проведения досуга, в значительной степени определяют вероятность развития деменции.

Длительное время предполагалось, что наиболее значимым для последующего развития интеллекта индивидуума является опыт, полученный в раннем детстве [3], однако проведенные исследования позволили установить, что поддержание интенсивной интеллектуальной деятельности в течение дальнейшей жизни также играет важную роль в формировании КР. Более высокий уровень интеллектуальных нагрузок и образования связан с меньшей вероятностью возникновения когнитивных расстройств в будущем.

На сегодняшний день достаточно подробно изучены молекулярные и клеточные механизмы развития деменции, протекающей как в рамках нейродегенеративных заболеваний, в частности при БА, так и сосудистого поражения головного мозга [4, 5].

Стратегии лечения деменции

В лечении деменции активно используются как лекарственные, так и немедикаментозные методы. Психосоциальные и поведенческие направления, психологическая помощь и когнитивный тренинг составляют основу терапии дегенеративной и сосудистой деменции.

В момент установления диагноза, а также в периоды прогрессирования заболевания психологическая и психотерапевтическая помощь показана не только пациенту, но и членам его семьи. Необходимо стремиться к тому, чтобы члены семьи, лица, осуществляющие уход, лечащие врачи (семейные врачи, неврологи, психиатры) и психологи работали согласованно и своевременно отмечали изменения состояния пациента и эффективность применяемых методов терапии.

Важное значение имеют тщательное обследование пациента, выявление сопутствующих заболеваний и, по возможности, их эффективное лечение. Рекомендуется регулярная физическая активность в виде прогулок и лечебной гимнастики, интенсивность и длительность которых определяются функциональными возможностями пациента, наличием сопутствующих заболеваний; часто бывает полезно плавание.

Стратегия лечения определяется в каждом конкретном случае. Нужно деликатно рассказать пациенту и его

близким о природе заболевания, его течении, симптомах и прогнозе.

В последнее десятилетие были получены убедительные доказательства вовлечения в нейродегенеративный патологический процесс, лежащий в основе деменции, не только холинергической, но и других нейротрансмиттерных систем, в первую очередь – глутаматергической.

Неоднократно предпринимались попытки фармакологической регуляции глутаматергической нейротрансмиссии, ряд из которых окончился неудачно, поскольку значительное ее угнетение приводило к расстройствам сознания, поведения, нарастанию когнитивных нарушений. Вследствие этого некоторые лекарственные препараты, продемонстрировавшие определенный эффект в условиях эксперимента, не получили применения в клинической практике.

К сожалению, сегодня на фармацевтическом рынке доступна лишь симптоматическая терапия, направленная на восстановление нейротрансмиттерного дисбаланса, вызванного заболеванием. В качестве средств, улучшающих когнитивные функции при деменции, используют ингибиторы центральной АХЭ и мемантин, а также антипсихотики и антидепрессанты для коррекции поведенческих симптомов деменции. 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).

Как известно, глутматная эксайтотоксичность, медиированная N-метил-D-аспартатными (NMDA) рецепторами, является главным фактором, ответственным за гибель нейронов, индуцированную β-амилоидом. Таким образом, NMDA-рецепторы являются мишенью для предотвращения прогрессирования нейродегенерации. Теоретически, любое заболевание ЦНС, характеризующееся глутаматиндуцированной 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), БП и болезнь Гантингтона.

Принимая во внимание специфику заболеваний, важно, чтобы противодементные препараты соответствовали высоким требованиям эффективности и переносимости с учетом их длительного приема. Не менее важным аспектом в лечении деменции являются вопросы комплаенса. Точное следование схеме титрации дозы, удобство применения и кратность приема – это те факторы, которые во многом способствуют успеху терапии.

Применение мемантина в лечении деменции

В настоящее время применение мемантина гидрохлорида является основным направлением глутаматергической терапии синдрома деменции. Препарат исследовали при различных повреждениях головного мозга: инфаркте, кровоизлиянии, хронической ишемии, травматическом повреждении, острой и хронической ишемии головного мозга и других состояниях. При этом были отмечены положительные изменения в виде уменьшения объема нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволило говорить о нейропротективных свойствах мемантина.

Данный препарат сочетает в себе свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов и частичного агониста амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионата (AMPA) глутаматных рецепторов, оказывая таким образом нейропротекторное действие, а также положительно влияя на показатели обучения и памяти. Нейротрансмиттер глутамат принимает участие во многих физиологических процессах, происходящих в ЦНС. 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 возникновения феномена свободнорадикального окисления нейрональных мембран (эксайтотоксичности). β-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.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности мемантина как в культурах нервной ткани, так и в различных моделях дегенеративного поражения мозгового вещества. Это стало основанием для изучения клинических эффектов препарата в условиях рандомизированных исследований с включением тщательно отобранных групп пациентов, получавших активную терапию и плацебо [6].

Мемантин может быть рекомендован для терапии когнитивных нарушений при сосудистой деменции (СД), БА [7, 8, 9], афазии у постинсультных пациентов и других неврологических заболеваний на протяжении многих лет как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Его эффективность, переносимость и побочные явления неоднократно оценивались в различных клинических испытаниях.

Так, свойства мемантина изучались в ходе двух исследований, которые включали 815 пациентов с легкой или умеренной стадией прогрессирования СД. Лечение мемантином в дозе 20 мг/сут или плацебо продолжалось 28 недель. Анализ данных показал значительное улучшение когнитивного функционирования при приеме препарата, которое оценивалось с помощью шкалы оценки когнитивных функций при БА (ADAS-cog), по сравнению с исходными показателями и группой плацебо. Отсутствовали изменения по шкале общего

клинического впечатления (CGI), шкале общего клинического впечатления об изменении состояния (CGIC) или подшкале самообслуживания шкалы сестринских наблюдений за гериатрическими пациентами (NOSGER). В итоге отмечалось небольшое, но статистически значимое улучшение по пункту поведенческих нарушений NOSGER. В исследовании смешанной группы пациентов, включавшей лиц с деменцией при БА, сосудистой и смешанной деменцией (n = 168), отсутствовало существенное влияние мемантина на повседневное функционирование, но имели место положительные изменения по шкале CGIC. На этапе завершения исследования в группах мемантина и плацебо нежелательных явлений не наблюдалось, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата [22].

Результаты еще двух контролируемых исследований продолжительностью 6 месяцев также свидетельствуют о положительном влиянии мемантина в отношении когнитивных нарушений у пациентов с легкой или умеренной сосудистой деменцией. В обоих исследованиях препарат был более эффективен у пациентов без макроструктурных изменений в головном мозге по данным нейровизуализации, что можно интерпретировать как более высокую его эффективность у пациентов с микроваскулярной и смешанной деменцией [17, 18].

Кроме того, в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании эффективности и безопасности применения мемантина в лечении сосудистой деменции (MMM-300) было установлено улучшение когнитивных функций и функционального состояния у пациентов, получавших мемантин, в среднем на 2 балла по сравнению с группой, получавшей плацебо. В исследовании принимали участие 321 пациент. Когнитивную сферу оценивали с помощью ADAS-cog. При этом побочные эффекты в группе пациентов с сосудистой деменцией, принимавших мемантин, были минимальны по сравнению с таковыми в группе плацебо и существенно отличались от таковых, наблюдаемых при использовании ингибиторов центральной АХЭ [19].

Международные рекомендации, основанные на анализе результатов двойных слепых контролируемых плацебо исследований, дают основание для широкого использования мемантина с целью улучшения когнитивных функций у больных, перенесших инсульт и имеющих выраженные когнитивные расстройства [20, 21].

Также правомочен вывод, что противодементные средства, такие как мемантин, могут быть эффективны и при умеренной, и при тяжелой БА, а наиболее выраженное положительное воздействие проявляется при одновременном приеме с ингибиторами АХЭ.

В 2003 г. в 32 центрах США изучали эффективность мемантина по сравнению с плацебо у 181 пациента с умеренной или выраженной деменцией [12]. Применение мемантина 10 мг 2 раза в сутки в течение 28 недель привело к достоверному улучшению по показателям шкалы оценки когнитивных функций при тяжелой деменции (SIB) и по результатам клинического опроса с учетом мнения ухаживающих лиц (CIBIC-Plus). На основании результатов исследований 1999 и 2003 г. мемантин был разрешен к применению при деменции в США.

Метаанализ исследований эффективности мемантина по сравнению с плацебо, проведенный в 2009 г., также подтвердил положительное влияние мемантина на поведение пациентов, при этом было отмечено улучшение состояния лиц, осуществляющих уход, и увеличение времени до госпитализации пациента в специализированное учреждение в связи с тяжестью состояния [16].

Отдельное внимание обращают на себя исследования, в которых оценивалась эффективность комбинированного применения ингибиторов АХЭ и мемантина, поскольку эти препараты имеют различный механизм действия. На основании результатов указанных РКИ были сделаны выводы, что добавление мемантина к лечению пациентов с БА, которые уже получают донепезил, имеет статистически достоверные преимущества в контексте повседневной активности по сравнению с монотерапией последним. Оценка проводилась с помощью шкалы оценки повседневной деятельности при БА в ходе совместного исследования (ADCS-ADL) и когнитивного функционирования (SIB).

После нескольких месяцев терапии у пациентов наблюдается улучшение когнитивных функций, на что указывает положительная динамика нейропсихологических тестов (MMSE, ADAS-cog). Экспериментальным путем выявлено, что когнитивный статус улучшался по мере увеличения продолжительности лечения. Так, доказана положительная динамика общего балла по MMSE.

В исследовании 2004 г. изучалась эффективность мемантина по сравнению с плацебо у 322 пациентов в возрасте 50 лет и старше с умеренной или выраженной деменцией (от 5 до 14 баллов по результатам минитеста оценки психического состояния (MMSE). Пациенты наблюдались в 37 центрах США и в качестве базовой терапии уже принимали ингибитор центральной АХЭ донепезил [13]. Результаты исследования показали, что комплексное применение мемантина и донепезила в течение 24 недель приводит к достоверному улучшению по показателям SIB, CIBIC-Plus, BGP и данным нейропсихиатрического опросника (NPI).

В 2006 г. были получены сходные результаты относительно эффективности мемантина в комбинированной терапии с донепезилом [14]. Проведенный в 2008 г. комбинированный анализ 3 больших контролируемых плацебо исследований по применению мемантина при умеренной или выраженной деменции показал, что лечение мемантином приводит к достоверному улучшению поведения пациентов, включая показатели возбуждения и агрессии [15].

В настоящее время накоплен достаточно большой клинический опыт применения мемантина при различных видах деменции, который подтверждает результаты клинических исследований. Препарат обычно хорошо переносится при назначении в дозе 5 мг/сут и постепенном увеличении до целевой – 20 мг/сут. Назначение более низкой дозы, например 10 мг/сут, целесообразно пациентам с нарушением функции почек (определяется как клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Наиболее распространенными побочными эффектами при лечении мемантином являются головная боль, запор и головокружение, в отличие от возникновения таковых со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении ингибиторов АХЭ. Также мемантин оказывает антагонистическое действие на серотониновые рецепторы 3-го типа, что может предупреждать побочные действия со стороны ЖКТ при использовании в комбинации с ингибиторами АХЭ.

Выводы

Оптимизация фармакотерапии деменций является одним из наиболее сложных процессов в клиническом плане, но при этом одним из самых актуальных разделов клинической неврологии. Представленные данные подтверждают эффективность мемантина при БА и других видах деменции как в комплексном лечении с иАХЭ, так и в монотерапии. При этом препарат оказывает положительное влияние на когнитивную, эмоциональную сферу и поведенческие реакции (возбуждение, агрессия). Высокий уровень безопасности и хорошая переносимость мемантина позволяют сделать вывод о целесообразности более широкого применения препарата в лечении деменций и перспективности дальнейшего изучения его возможностей в терапии других нейродегенеративных заболеваний. Дальнейшее расширение опыта применения мемантина гидрохлорида поможет решить важнейшую медико-социальную проблему современности.

Литература

1. Shimada H., Ishii K., Ishiwata K., Oda K., Suzukawa M., Makizako H. et al. Gait adaptability and brain activity during unaccustomed treadmill walking in healthy elderly females // Gait Posture. – 2013. – 38.

2. Allain H., Benture-Ferrer D., Tribut O., Pinel J.F. Drugs and vascular dementia // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2003. – Vol. 16. – P. 1-6.

3. Hebb D. Psychology: a study of a science. – 1959.

4. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А. Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – № 4 (4). – С. 10-14.

5. Дамулин И.В., Нодель М.Р., Чердак М.А., Левченко А.Г. Паркинсонизм, дисбазия и деменция у пациента с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии // Невролог. журн. – 2010. – № 2. – С. 43-51.

6. Aprahamian I., Stella F., Forlenza O. New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope? // Indian J Med Res. – 2013. – Vol. 138 (4). – P. 449-460.

7. Baskys A., Cheng J. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives // Exp Gerontol. – 2012. – Vol. 47 (11). – P. 887-891.

8. Peskind E., Potkin S., Pomara N., Ott B., Graham S., Olin J. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial // Am J Geriatr Psychiatry. – 2006. – Vol. 14 (8). – P. 704-715.

9. Porsteinsson A., Grossberg G., Mintzer J., Olin J. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Curr Alzheimer Res. – 2008. – Vol. 5 (1). – P. 83-89.

10. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N (2006). Memantine for dementia // Cochrane Database Syst Rev: CD003154.

11. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine) // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 1999. – Vol. 14. – № 2. – P. 135-146.

12. Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – № 14. – P. 1333-1341.

13. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – № 3. – P. 317-324.

14. Van Dyck C.H., Schmitt F.A., Olin J.T. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer's disease maintained on donepezil // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2006. – Vol. 14. – № 5. – P. 428-437.

15. Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A. et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies // J. Clin. Psychiatry. – 2008. – Vol. 69. – № 3. – P. 341-348.

16. Grossberg G.T., Pejovic V., Miller M.L. et al. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2009. – Vol. 27. – № 2. – P. 164-172.

17. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöffler A. et al. Efficacy and Safety of Memantine in Patients With Mild to Moderate Vascular Dementia: A Randomized, Placebo-Controlled Trial (MMM 300) // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 1834-1839.

18. Wilcock G., Möbius H.J., Stöffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500) // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 17. – P. 297-305.

19. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 1834-1839.

20. O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al., editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. – Martin Dunitz, 2004.

21. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association // Stroke. – 2011. – Vol. 42 (9). – P. 2672-713.

22. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia // Cochrane Database Syst Rev, 2005. CD003154.

Подготовила ***Татьяна Антонюк***