

Ефективність лікування мемантину гідрохлоридом хворих похилого віку із синдромом деменції

Н.Ю. Бачинська, І.Ф. Рожелюк, В.О. Холін, О.О. Тихоненко, І.М. Пішель, Ю.І. Леонов
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Резюме. Для оцінки ефективності лікування мемантину гідрохлоридом (антагоніст NMDA-типу глутаматних рецепторів) хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського й судинного генезу проведено комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне, нейрофізіологічне обстеження 30 осіб. Встановлено, що застосування мемантину гідрохлориду по 5–10 мг/добу протягом 3 місяців приводило до зменшення вираженості когнітивних порушень, покращувало біоелектричну активність головного мозку, а також сприяло поліпшенню поведінкових характеристик хворих. Проаналізовано також особливості терапії мемантином в залежності від генотипу АпоЕ.

Ключові слова: деменція, вік, лікування, мемантин, генотип АпоЕ.

Сучасна демографічна ситуація характеризується безперервним збільшенням в популяції осіб старших вікових груп. Згідно прогнозів ООН, в Україні частка людей похилого віку відповідно до вікової структури населення країни буде стрімко зростати (Безруков В.В., 2006). Похилий вік є значним фактором ризику розвитку когнітивних порушень різного ступеня вираженості [1, 3, 5, 11].

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що поширення деменції в осіб літнього віку залежно від вікової групи коливається від 5 до 15%. Так, глобальне поширення деменції у 2010 р. становило понад 35 млн осіб і буде збільшуватися кожні 20 років – до 65,7 млн у 2030 р. і до 115,4 млн у 2050 р. Найчастіше когнітивні порушення виникають на фоні нейродегенеративного процесу, цереброваскулярної патології та їх поєднанні [2, 4, 7].

Важливість різних аспектів деменції полягає також у глобальній проблемі захворювання. Це захворювання спричиняє як величезні фінансові труднощі, так і соціальні та психологічні проблеми для сім'ї та суспільства в цілому [1, 3, 4].

Оптимізація синаптичної передачі за допомогою препаратів, що впливають на нейротрансмітерні системи, являється однією з основних стратегій терапії когнітивних порушень. Поряд із застосуванням різних коректорів холінергічної недостатності, які відіграють одну з провід-

них ролей у розвитку когнітивного дефіциту, значні успіхи досягнуто при використанні глутаматергічних засобів [3, 5, 12, 23, 27, 30].

Нейротрансмітер глутамат має важливе значення при багатьох фізіологічних функціях центральної нервової системи. Встановлено роль NMDA-підтипу глутаматних рецепторів у процесах навчання і пам'яті [9, 12, 17, 20, 24]. У той же час, при когнітивних порушеннях у результаті впливу різних факторів спостерігається гіперактивізація глутаматних NMDA-рецепторів, що призводить до дисфункції й подальшої загибелі нейронів через вплив на механізми рецепторно-індукованої деполаризації, порушення гомеостазу кальцію, виникненню феномену ексайтотоксичності [8, 14, 19, 22, 32]. β -Амілоїд, якому надається особливе значення в патогенезі деменції, здатний активізувати NMDA-рецептори або підвищувати їх чутливість. Разом із тим активізація NMDA-рецепторів може збільшувати утворення β -амілоїду й тау-протеїну [17, 20, 25, 31].

Основним напрямком глутаматергічної терапії на сучасному етапі є застосування мемантину гідрохлориду. Цей препарат поєднує властивості низькоафінного неконкурентного антагоніста NMDA-рецепторів та агоніста AMPA глутаматних рецепторів, здійснюючи таким чином нейропротекторну дію, а також позитивно впливає на показники навчання і пам'яті [4, 5, 23, 26].

Слід зазначити, що особлива роль у патогенезі когнітивних порушень різного генезу надається генетичним факторам [1, 3]. При цьому відповідь

на лікування може бути різною залежно від особливостей поліморфізму окремих генів [6, 10, 33].

Одним із різновидів генів, що можуть впливати на метаболізм препаратів, які застосовуються при нейродегенеративних процесах, є плейотропні гени, які взаємодіють з амілоїдним білком і мають вплив на амілоїдогенез. Типовий представник цієї групи – ген аполіпопротеїну Е (АпоЕ). АпоЕ – аполіпопротеїн плазми крові, який входить до складу хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності, синтезується переважно в печінці та мозку, причому ці два пули є незалежним один від одного, так як АпоЕ не може подолати гематоенцефалічний бар'єр. У головному мозку АпоЕ синтезується астроцитами та мікроглією, а рецептори до нього експресуються нейронами [18]. Активність АпоЕ залежить від алельного стану його гену. У людини виявлено три алелі гену АпоЕ: ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 , які розрізняються амінокислотними залишками і точковими мутаціями. Виділяють шість основних генотипів АпоЕ: три гомозиготних (ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_4/ϵ_4) і три гетерозиготних (ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_3/ϵ_4 , ϵ_2/ϵ_3). Алелі ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 успадковуються за домінантним типом і зустрічаються в середньому з частотою 7% (ϵ_2), 78% (ϵ_3) і 15% (ϵ_4) [6, 28].

За даними сучасних досліджень, патологічна роль АпоЕ ϵ_4 -алеля в патогенезі деменції пов'язана з його стимулюючим впливом на утворення бета-амілоїду та відкладення його в бляшках, а також на процес гіперфосфорилування τ -білка, що призводить до дегенерації нейронів, а також пригнічення росту нейритів [18]. Встановлено, що АпоЕ ϵ_4 є значним фактором ризику як сімейних, так і спорадичних випадків хвороби Альцгеймера (ХА) [10, 28].

Мета дослідження – вивчення впливу лікування мемантину гідрохлоридом хворих похилого віку з початковою стадією деменції альцгеймерівського та судинного генезу на клініко-нейропсихологічні, нейрофізіологічні показники, а також визначення ефективності лікування з урахуванням генотипу АпоЕ.

Матеріали та методи

Курсове лікування мемантину гідрохлоридом протягом 3 місяців проведено в 30 осіб. Середній вік в обстеженій групі хворих становив $(71,40 \pm 1,35)$ роки, чоловіків було 14 осіб, жінок – 16 осіб. Середній бал за даними тесту MMSE дорівнювався $(20,60 \pm 0,40)$ балів. Середня сума років навчання склала $(14,30 \pm 0,50)$ роки. У 16 хворих була діагностована ХА, а в 14 хворих – судинна деменція (СД).

Діагноз синдрому деменції та його тип встановлено на підставі загальноклінічного, не-

врологічного, нейропсихологічного, нейровізуалізаційного (КТ/МРТ головного мозку) досліджень з урахуванням критеріїв МКХ-10, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN. Дані анамнезу та загальноклінічного обстеження свідчили про відсутність інтоксикації, об'ємного процесу в головному мозку, метаболічного чи системного захворювання, що могло бути причиною порушення церебральних функцій.

Мемантину гідрохлорид призначався по 5 мг/добу протягом першого місяця з подальшим збільшенням дози до 10 мг/добу. Обстежені знаходилися під динамічним спостереженням протягом 3 місяців. Комплексне обстеження хворих проводили до початку прийому препарату (візит 0), через 1 (візит 1), 2 (візит 2) і 3 (візит 3) місяці.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження; дослідження неврологічного статусу; нейропсихологічні методи; КТ/МРТ головного мозку; комп'ютерна електроенцефалографія (КЕЕГ); визначення генотипу АпоЕ.

Для оцінки когнітивного стану й поведінкових характеристик були застосовані наступні нейропсихологічні методики: MMSE [15], шкала ADAScog [29], нейропсихіатричний опитувальник (НПО) [13].

ADAScog включає ряд субтестів: 1) чіткість формулювань; 2) розуміння мовлення; 3) запам'ятовування інструкцій; 4) утруднення при підбиранні слів; 5) виконання усних команд; 6) найменування; 7) конструктивний праксис; 8) ідеаторний праксис; 9) орієнтування в часі і просторі; 10) згадування слів; 11) впізнавання слів. Загальна оцінка для батареї тестів ADAScog коливається від 0 балів – відсутність порушень, до 70 балів – максимально виражені порушення [29]. При оцінці відповіді на проведену терапію обстежені пацієнти були розподілені на дві підгрупи: I група («responders» в англійській літературі) – із вираженою позитивною відповіддю на лікування; II група («non responders») – із відсутністю суттєвого ефекту. До першої групи було віднесено пацієнтів із синдромом деменції, у яких після курсового лікування спостерігалось зниження загального балу шкали ADAScog на 4 бали і вище [33].

Останніми роками для оцінки поведінкових характеристик широко застосовують нейропсихіатричний опитувальник – НПО (Neuro Psychiatric Inventory – NPI), розроблений J.L. Cummings спеціально для осіб із когнітивними розладами [13]. Важливим методологічним принципом опитувальника є одночасна оцінка як частоти, так і вираженості кожного з оцінюваних 12 психопатологічних станів: маячних ідей, галюцинацій, збудження/агресії, депресії/дисфорії, тривоги, ейфорії, апатії, розгальмованості,

дратівливості, емоційної лабільності, аномальної рухової активності, порушення сну і нічної поведінки, зміни апетиту і харчової поведінки. Відсутність симптому відповідає 0 балів, частота кожного прояву – від 1 до 4 балів, вираженість кожного симптому – від 1 до 3 балів. Кожний психопатологічний стан остаточно оцінюють множенням частоти його прояву на ступінь вираженості клінічної симптоматики. При цьому симптом вважають клінічно значущим, якщо його оцінка відповідає 4 балам і більше.

Для оцінки біоелектричної активності головного мозку застосовано систему КЕЕГ NeuroCom, «ХАІ-МЕДИКА». Використовували 19 хлорсрібних електродів, які розташовували відповідно до міжнародної системи «10-20» з референтним електродом на мочках вух. Спектральний аналіз ЕЕГ проведено за алгоритмом швидкого перетворення Фур'є. Зазначені параметри спектра були розраховані для всього запису з усередненням за 9-10 епохами. Розмір епохи становив 4 с. Потужність спектра всередині полоси розраховували інтегруванням щільності потужності спектра за відповідним діапазоном частот. Параметри хвиль визначали в таких діапазонах частот (Гц): дельта (1,5–3,9), тета (4–7,9), альфа (8–13), бета (14–35). Для оцінки вираженості змін КЕЕГ до і після прийому препарату визначали спектральні коефіцієнти – співвідношення абсолютних значень потужності альфа/тета, альфа/дельта, альфа/(тета + дельта) та (альфа + бета)/(тета + дельта) ритмів [16].

Визначення типу алеля АпоЕ проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на базі лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Поліморфізм АпоЕ представляє собою нуклеотидні заміни в послідовності ДНК, які призводять до виключення або створення сайтів для специфічної ендонуклеази (BstH₁). Визначали 3 алельні варіанти, які відрізняються за 2 варіантами та локалізуються в межах 4 екзону, у 112-й та 158-й позиціях кодона: 112Т→С (rs429358) та 158С→Т (rs7412), які кодують амінокислоти Cys та Arg відповідно. Ізоформа АпоЕ2 має Т-алель в обох позиціях (112 та 158); АпоЕ3 – Т- і С-алелі в позиціях 112 та 158 відповідно; АпоЕ4 – С-алель в обох позиціях.

Для проведення аналізу використовували ДНК, яка виділена зі зразків крові за допомогою набору «ДНК-сорб-В». Виділення ДНК проводили згідно інструкції до набору. Для ампліфікації готували реакційну суміш, виходячи з необхідного числа реакцій і додаючи реагенти в такий послідовності: вода, буфер для ПЛР, розчин ну-

клеотидів (100 ммоль/л), ДНК-полімераза Taq (5 Од/мкл), праймери (SYNTOL) та зразок ДНК. Для проведення ПЛР використовували ампліфікатор «Palm Cycler» (Corbett Research). Після проведення ПЛР до зразків додавали специфічну ендонуклеазу BstH₁ та буфер для рестрикції (ThermoScientific), суміш інкубували при 37°C протягом 16 годин. Про наявність або відсутність точкової мутації судили за наявністю або відсутністю розрізання продукту ампліфікації. Аналіз отриманих продуктів проводили за допомогою електрофорезу в 7% поліакриламідному гелі з бромистим етидієм. Електрофорез проводили в ТВЕ-буфері при 200 В, 80 мА, протягом 20 хв. Після аналізу визначали три алельні варіанти – ε2 (за наявності продуктів рестрикції довжиною 105 та 90 п.н.), ε3 (105, 48, 42 п.н.), ε4 (72, 48, 42, 33 п.н.) та чотири генотипи – ε2/ε2 (105 та 90 п.н.), ε2/ε3 (105, 90, 48, 42 п.н.), ε3/ε3 (105, 72, 48, 42 п.н.) та ε4/ε4 (72, 48, 42 п.н.) [6].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за пакетом «Microsoft Excel 97», «Statistica for Windows 6.0». Розраховували середні значення показників та похибку середніх (M±m). Використовували параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні методи обробки інформації (критерії Манна-Уїтні, Вілкоксона).

Результати та їх обговорення

Група хворих із деменцією при ХА характеризувалася малопомітним початком і поступовим погіршенням пам'яті та інших когнітивних функцій, що призводило до наростаючої дезадаптації в повсякденному житті. Основною скаргою у більшості хворих на ХА була скарга на погіршення пам'яті. У низці випадків не було можливості встановити точний час початку захворювання. У хворих на ХА спостерігалися труднощі при підбиранні слів і в побудові фраз, порушення епізодичної пам'яті, зорово-просторової орієнтації, праксису.

Пацієнти з СД на тлі зниження уваги, пам'яті пред'являли велику кількість соматичних скарг, а когнітивний дефіцит носив гетерогенний характер з переважним погіршенням виконавчих функцій. Групу хворих на СД склали пацієнти з прогресуючою хронічною недостатністю мозкового кровообігу гіпертонічного та/або атеросклеротичного генезу, у ряду хворих в анамнезі були повторні гострі порушення мозкового кровообігу і транзиторні ішемічні атаки різної локалізації.

Згідно з отриманими результатами МРТ/КТ досліджень головного мозку, у хворих на ХА спостерігали атрофічні зміни різного ступеня вираженості, при цьому визначали розширення

бічних і III шлуночків, а також розширення субарахноїдальних просторів; поодинокі ділянки лейкоареозу перивентрикулярно та/або в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі. У хворих на СД виявлено численні ділянки лейкоареозу перивентрикулярно та/або в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі; вогнища ішемії в медіальних відділах скроневих часток, таламусі, в окремих випадках спостерігалися лакунарні вогнища, а також атрофічні зміни.

У групі обстежених хворих середній бал MMSE становив (20,60±0,40) та (26,80±1,34) за результатами шкали ADAScog.

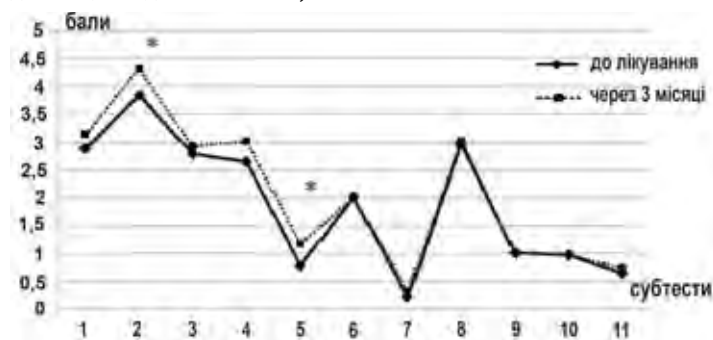
Після курсу лікування в пацієнтів відмічено покращання когнітивних функцій, на що вказує позитивна динаміка нейропсихологічних тестів (MMSE, ADAScog, НПО) і параметрів КЕЕГ. Когнітивний статус покращувався зі збільшенням тривалості лікування з 1-го до 3-го місяця.

Так, порівняно з початковими показниками через 3 місяці лікування в обстеженій групі хворих відзначалася позитивна динаміка загальної оцінки тесту MMSE. До лікування – (20,60±0,40) бали, після лікування – (22,53±0,57) бали ($p < 0,001$). Позитивні зміни відбувалися за рахунок динаміки показників субтестів «орієнтування в місці» ($p < 0,05$), «відтворення слів після відволікання уваги» ($p < 0,05$) (рис. 1).

Покращання когнітивного статусу під впливом терапії мемантином супроводжувалося також зменшенням загального балу за шкалою ADAScog: до лікування – (26,80±1,34) бали, після 3-х місяців лікування – (20,67±1,22) бали ($p < 0,05$). При аналізі окремих субтестів у зазначеній групі хворих достовірна позитивна динаміка була відмічена вже через 2 місяці терапії при виконанні субтестів: «розуміння усного мовлення» ($p < 0,05$), «найменування» ($p < 0,05$), «виконання завдань» ($p < 0,05$), «орієнтація» ($p < 0,05$), «згадування слів» ($p < 0,05$). Через 3 місяці прийому препарату достовірні позитивні зміни когнітивних функцій спостерігалися в більшій кількості субтестів шкали, а саме: за усіма складовими мови ($p < 0,05$), «виконання завдань» ($p < 0,05$), ряду складових пам'яті («згадування слів» ($p < 0,05$) і «впізнання слів» ($p < 0,05$)) – див. рис. 2.

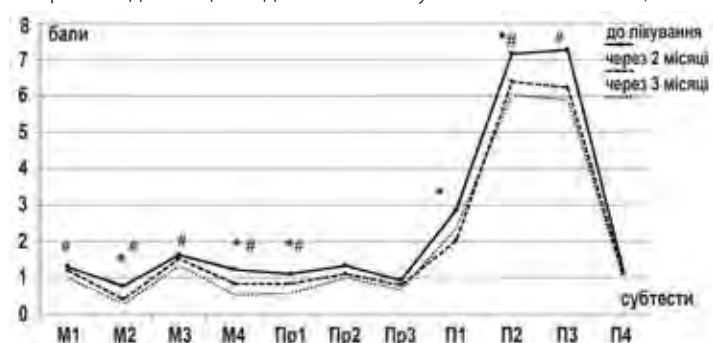
На фоні проведеного курсу терапії в обстежених хворих відбувалися зміни ряду поведінкових характеристик, що знайшло

Рисунок 1 Динаміка показників субтестів MMSE у хворих на деменцію під впливом лікування мемантином, бали



Примітки: 1 – орієнтування в часі, 2 – орієнтування в просторі, 3 – запам'ятовування трьох слів, 4 – увага і рахунок, 5 – відтворення слів, 6 – найменування, 7 – повторення речення, 8 – виконання завдання з трьох етапів, 9 – виконання написаного завдання, 10 – написання простого речення, 11 – копіювання малюнку; * $p < 0,05$, вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» і «після лікування»)

Рисунок 2 Динаміка показників тестів шкали ADAScog у хворих на деменцію під впливом лікування мемантином, бали



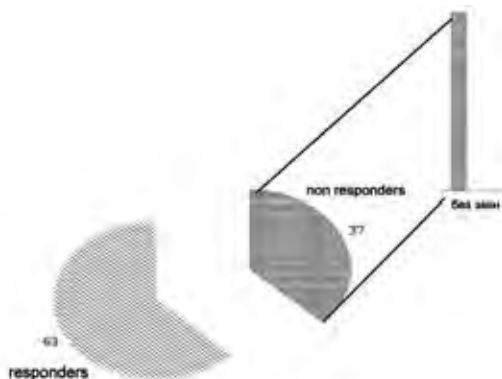
Примітки: М – мова (М1 – «чіткість формулювань», М2 – «розуміння усного мовлення», М3 – «ускладнення при підбиранні слів», М4 – «найменування»); Пр – праксис (Пр1 – «виконання завдань», Пр2 – «конструктивний праксис», Пр3 – «ідеаторний праксис»); П – пам'ять (П1 – «орієнтація», П2 – «згадування слів», П3 – «впізнання слів», П4 – «запам'ятовування інструкцій»); * $p < 0,05$, вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» і «через 2 місяці» лікування; * $p < 0,05$, вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» і «через 3 місяці» лікування

Рисунок 3 Динаміка показників субтестів НПО у хворих із синдромом деменції під впливом лікування мемантином, бали



Примітка: * $p < 0,05$, вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» й «через 3 місяці лікування»

Рисунок 4 Розподіл пацієнтів із деменцією залежно від відповіді на тримісячну терапію мемантином, %



своє підтвердження в зменшенні ($p < 0,05$) загального балу НПО (до лікування – $(11,86 \pm 1,16)$ бали, після лікування – $(7,64 \pm 0,74)$ бали), достовірно за субтестами «маячні ідеї» ($p < 0,05$), «збудження» ($p < 0,05$), «депресія» ($p < 0,05$), «тривога» ($p < 0,05$), «апатія» ($p < 0,05$), «роздратованість» ($p < 0,05$), «аномальна рухова активність» ($p < 0,05$), «порушення сну» ($p < 0,05$) – див. рис. 3.

Після завершення курсу лікування встановлені також позитивні зміни біоелектричної активності головного мозку. За даними КЕЕГ, виявлено, що на фоні лікування достовірні зміни коефіцієнтів альфа+бета/(тета+дельта) відбувалися в лівому лобному (F3), лівому центральному (C3) та правому скроневому (T6) відведеннях, $p < 0,05$. Водночас, зростання параметру коефіцієнтів альфа/тета в лівому лобному (F3) і альфа/дельта в центральному лівому (C3) та правому скроневому (T6) відведеннях відмічалось на рівні тенденції, ($0,05 < p < 0,1$).

На фоні терапії мемантину гідрохлоридом побічних явищ не було зареєстровано в жодного пацієнта. Усі пацієнти переносили терапію задовільно.

Як уже відмічалось, обстежені нами пацієнти залежно від відповіді на терапію мемантином були розподілені на 2 групи: перша група – «responders», і друга група («non responders») [33]. До першої групи було віднесено 19 (63%) осіб, а кількість пацієнтів із менш виразним ефектом лікування «non responders» становила – 11 (37%) осіб (рис. 4). При цьому в жодного з пацієнтів не було виявлено погіршення когнітивного стану, що може свідчити про певну стабілізацію процесу.

Із метою вивчення ефективності

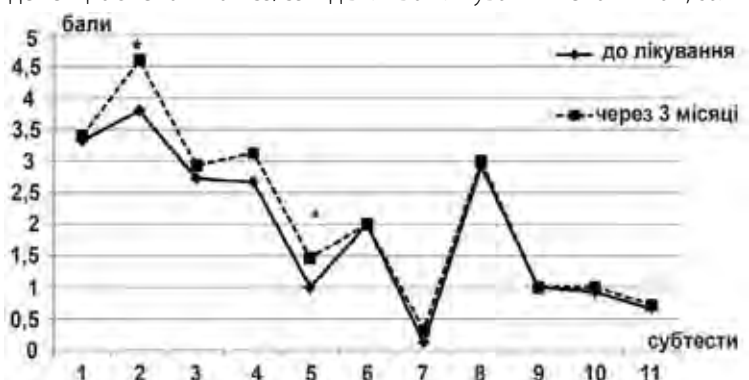
лікування мемантином залежно від наявного ApoE генотипу обстежена група хворих на деменцію була розподілена на 2 підгрупи:

- 1) із генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ – 52%;
- 2) із наявністю алеля $\epsilon 4$ (генотипи $\epsilon 3/\epsilon 4$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$) – 48%.

Результати досліджень свідчать про те, що в групі пацієнтів на деменцію з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ на фоні проведеного тримісячного лікування мемантином була виявлена позитивна динаміка загальної оцінки тесту MMSE (до лікування – $(21,20 \pm 0,59)$ бали, після лікування – $(23,60 \pm 0,65)$ бали), $p < 0,01$. Спостерігалися достовірні зміни параметрів субтестів «відтворення слів після відволікання уваги» ($p < 0,05$) та «орієнтування в просторі» ($p < 0,05$) – див. рис. 5.

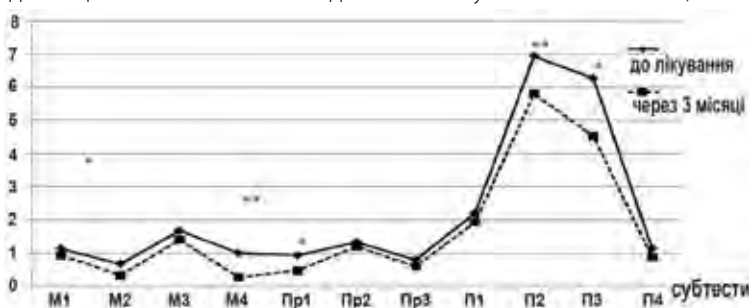
Установлено також позитивні зміни когнітивних функцій за шкалою ADAScog, переважно показників субтестів «розуміння усного мовлення»

Рисунок 5 Динаміка показників субтестів MMSE у хворих на деменцію з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ під впливом лікування мемантином, бали



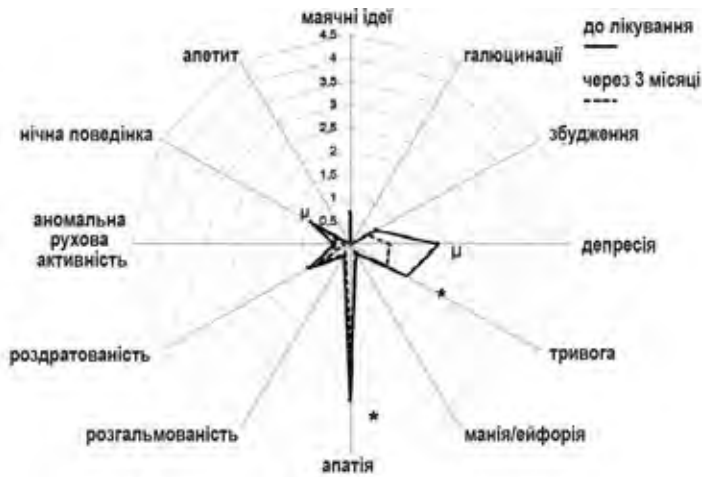
Примітки: 1 – орієнтування в часі, 2 – орієнтування в просторі, 3 – запам'ятовування трьох слів, 4 – увага і рахунок, 5 – відтворення слів, 6 – найменування, 7 – повторення речення, 8 – виконання завдання з трьох етапів, 9 – виконання написаного завдання, 10 – написання простого речення, 11 – копіювання малюнку; * $p < 0,05$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» й «після лікування»

Рисунок 6 Динаміка показників за шкалою ADAScog у хворих на деменцію з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ під впливом лікування мемантином, бали



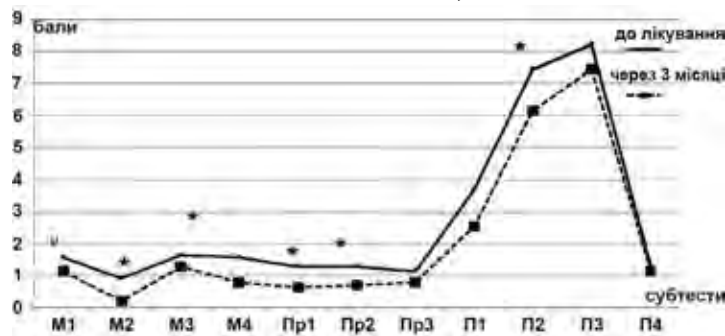
Примітки: М – мова (M1 – «чіткість формулювань», M2 – «розуміння усного мовлення», M3 – «ускладнення при підбиранні слів», M4 – «найменування»); Пр – праксис (Pr1 – «виконання завдань», Pr2 – «конструктивний праксис», Pr3 – «ідеаторний праксис»); П – пам'ять (P1 – «орієнтація», P2 – «згадування слів», P3 – «впізнання слів», P4 – «запам'ятовування інструкцій»); * $p < 0,05$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» і «після лікування»; ** $p < 0,01$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» й «після лікування»

Рисунок 7 Динаміка показників субтестів НПО у хворих на деменцію з генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ під впливом лікування мемантином, бали



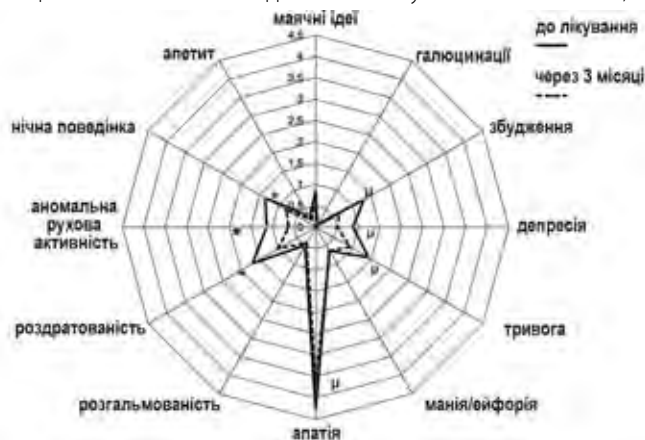
Примітки: * $p < 0,05$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» і «після лікування»; $\mu - 0,05 < p < 0,1$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» й «після лікування»

Рисунок 8 Динаміка показників за шкалою ADAScog у хворих на деменцію – носіїв алеля $\epsilon 4$ під впливом лікування мемантином, бали



Примітки: М – мова (М1 – «чіткість формулювань», М2 – «розуміння усного мовлення», М3 – «ускладнення при підбиранні слів», М4 – «найменування»); Пр – праксис (Пр1 – «виконання завдань», Пр2 – «конструктивний праксис», Пр3 – «ідеаторний праксис»); П – пам'ять (П1 – «орієнтація», П2 – «згадування слів», П3 – «впізнання слів», П4 – «запам'ятовування інструкцій»); * $p < 0,05$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» й «після лікування»; $\mu - 0,05 < p < 0,1$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» і «після лікування»

Рисунок 9 Динаміка показників субтестів НПО у хворих на деменцію – носіїв алеля $\epsilon 4$ під впливом лікування мемантином, бали



Примітки: * $p < 0,05$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» і «після лікування»; $\mu - 0,05 < p < 0,1$ – вірогідність розбіжностей між показниками «до лікування» й «після лікування»

($p < 0,05$), «найменування» ($p < 0,01$), «виконання завдань» ($p < 0,05$), «згадування слів» ($p < 0,01$) та «впізнання слів» ($p < 0,05$) – див. рис. 6.

По завершенні прийому препарату, у групі хворих із генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ відбувалися зміни ряду поведінкових характеристик, що проявилось в зменшенні загального балу НПО (до лікування – $(8,93 \pm 1,33)$ бали, після лікування – $(6,00 \pm 0,96)$ бали), $p < 0,01$. Ці зміни відбувалися, головним чином, достовірно за параметрами субтестів «тривога» та «апатія» ($p < 0,05$), і на рівні тенденції за субтестами «депресія» та «порушення сну» ($0,05 < p < 0,1$) – див. рис. 7.

Водночас, у пацієнтів із синдромом деменції – носіїв алеля $\epsilon 4$ на фоні тримісячного лікування мемантином спостерігалася лише тенденція до збільшення загального балу MMSE: (до лікування – $(20,21 \pm 0,59)$ бали, після лікування – $(21,50 \pm 0,94)$ бали), $p = 0,08$.

За даними ADAScog, під впливом терапії мемантином зазначеної групи хворих відмічалися достовірні позитивні зміни за параметрами субтестів: «розуміння усного мовлення» ($p < 0,05$), «ускладнення при підбиранні слів» ($p < 0,05$), «виконання завдань» ($p < 0,05$), «конструктивний праксис» ($p < 0,05$), «згадування слів» ($p < 0,05$) та на рівні тенденції ($0,05 < p < 0,1$) за субтестом «чіткість формулювань» (рис. 8).

На фоні проведеного лікування хворих на деменцію – носіїв алеля $\epsilon 4$ встановлено також позитивними змінами поведінкових характеристик, що знайшло своє підтвердження в зменшенні загального балу за НПО (до лікування – $(12,79 \pm 1,40)$ бали, після лікування – $(9,14 \pm 1,02)$ бали, $p < 0,01$). Встановлена достовірна динаміка показників субтестів «роздратованість» ($p < 0,05$), «аномальна рухова активність» ($p < 0,05$), «порушення сну» ($p < 0,05$), і на рівні тенденції ($0,05 < p < 0,1$) за субтестами «збудження», «депресія», «тривога» та «апатія» (рис. 9).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлені певні особливості впливу лікування мемантином на когнітивну і психоемоційну сферу у хворих на деменцію залежно від генотипу АпоЕ.

Так, у групі пацієнтів із генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ відзначалось поліпшення орієнтації в просторі, короткотривалої (вербальної та візуальної) пам'яті, покращання показників перцепції мови. Позитивні зміни поведінкових характеристик переважно виявилися в зменшенні ступеня тривоги та апатії.

Водночас, у пацієнтів із синдромом деменції за наявності в генотипі алеля $\epsilon 4$, динаміка когнітивного стану відбувалась за окремими показниками мови та праксису, епізодичної пам'яті. Зміни поведінкових характеристик супроводжувалися зниженням ступеня роздратованості, аномальної рухової активності та покращанням нічного сну.

За прогнозами, захворюваність на деменцію стрімко зростатиме протягом наступних десятиріч, що призведе до значного збільшення видатків на терапію і проблем, пов'язаних із доглядом за такими хворими. Терапія повинна бути індивідуальною з урахуванням багатьох складових (показань і протипоказань, ефективності, переносимості, особливостей фармакогенетики, простоти використання препаратів, їх вартості тощо).

Список використаної літератури

1. Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера // Журнал неврологии ім. Б.М. Маньковського. – 2013. – № 1. – С. 88-101.
2. Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2011. – № 2/1. – С. 14-23.
3. Бачурин С.О., Воронина Т.А., Гаврилова С.И. и др. Современные подходы к лечению болезни Альцгеймера // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты. – М., 2010. – 447 с.
4. Дзяк Л.А. Мизякина Е.В. Абикса – новая стратегия лечения больных с сосудистой деменцией // Нейро News. – 2008. – № 3. – С. 68-71.
5. Мищенко Т.С., Дмитриева Е.В., Балковая Н.Б. и др. Применение препарата мема в лечении сосудистых когнитивных расстройств // Нейро News. – 2010. – № 5. – С. 68-71.
6. Муравський А.В. Роль аполіпопротеїну $\epsilon 4$ у розвитку уражень нервової системи // Укр. неврол. журнал. – 2009. – № 3. – С. 5-10.
7. Слободин Т.Н. Деменции нейродегенеративного происхождения (подходы к диагностике и лечению) // Укр. неврол. журн. – 2012. – № 3. – С. 2-19.
8. Alberdi E., Sanchez-Gomez M.V., Cavaliere F. et al. Amyloid β oligomers induce Ca^{2+} dysregulation and neuronal death through activation of ionotropic glutamate receptors // Cell. Calcium. – 2010. – Vol. 47. – P. 264-272.
9. Alley G.M., Bailey J.A., Chen D. et al. Memantine lowers amyloid- β peptide levels in neuronal cultures and in APP/PS1 transgenic mice // J. Neurosci Res. – 2010. – Vol. 88. – P. 143-154.
10. Alonso Vilatela M.E. Genetics of Alzheimer's disease // Arch. Med. Res. – 2012. – Vol. 43, № 8. – P. 622-631.
11. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures // Alzheimer's & Dementia. – 2010. – Vol. 6. – P. 158-194.
12. Butterfield D.A., Pocernich C.B. The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications // CNS Drugs. – 2003. – Vol. 17. – P. 641-652.
13. Cummings J., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // Neurology. – 1996. – Vol. 47. – P. 876-883.
14. Dong X.X., Wang Y., Qin Z.H. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases // Acta Pharmacol. Sin. – 2009. – Vol. 30. – P. 379-387.
15. Folstein M.F., Robins L.N., Helzer J.E. The Mini-Mental State Examination // Arch. Gen. Psychiatry. – 1983. – Vol. 40, N 7. – P. 812.
16. Ghorbanian P., Devilbiss D. M., Verma A. et al. Identification of Resting and Active State EEG Features of Alzheimer's Disease using Discrete Wavelet Transform // Ann. Biomed. Eng. – 2013. – Vol. 41, N 6. – P. 1243-1257.
17. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders // Nat. Rev. Neurosc. – 2010. – Vol. 11. – P. 682-696.
18. Hauser P.S., Narayanaswami V., Ryan R.O. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology // Prog. Lipid Res. – 2011. – Vol. 50, N 1. – P. 62-74.
19. Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease // Neurochem. Int. – 2004. – Vol. 45. – P. 583-595.
20. Jacob C.P., Koutsilieri E., Bartl J. et al. Alterations in expression of glutamatergic transporters and receptors in sporadic Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. – 2007. – Vol. 11. – P. 97-116.
21. Klyubin I., Wang Q., Reed M.N. et al. Protection against $A\beta$ -mediated rapid disruption of synaptic plasticity and memory by memantine // Neurobiol. Aging. – 2011. – Vol. 32. – P. 614-623.
22. Liang Z., Liu F., Iqbal K. et al. Dysregulation of tau phosphorylation in mouse brain during excitotoxic damage // J. Alzheimers Dis. – 2009. – Vol. 17. – P. 531-539.
23. Martinez-Coria H., Green K.N., Billings L.M. et al. Memantine improves cognition and reduces Alzheimer's-like neuropathology in transgenic mice // Am. J. Pathol. – 2010. – Vol. 176. – P. 870-880.
24. Morris R.G. Long-term potentiation and memory // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2003. – Vol. 358. – P. 643-647.
25. Murphy M.P., Levine H. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide // J. Alzheimers Dis. – 2010. – Vol. 19. – P. 311-323.
26. Parsons C.G., Gilling K. Memantine as an example of a fast, voltage-dependent, open channel N-methyl-D-aspartate receptor blocker // Methods. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 403. – P. 15-36.
27. Piau A., Nourhashimi F., Hein C. et al. Progress in the development of new drugs in Alzheimer's disease // J. Nutr. Health. Aging. – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. 45-57.
28. Reinvang I., Espeseth T., Westlye L. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease // Neurosc. Biobehav. Rev. – 2013. – Vol. 37, N 8. – P. 1322-1335.
29. Rosen W.G. A new rating scale for Alzheimer's disease // Am. J. Psychiatry. – 1984. – Vol. 4. – P. 1356-1364.
30. Schneider L.S., Dagerman K.S., Higgins J.P. et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease // Arch. Neurol. – 2011. – Vol. 68. – P. 991-998.
31. Song M.S., Rauw G., Baker G.B. et al. Memantine protects rat cortical cultured neurons against β -amyloid-induced toxicity by attenuating tau phosphorylation // Eur. J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 1989-2002.
32. Su Pnet C., Bez Prozvanny I. The dysregulation of intracellular calcium in Alzheimer disease // Cell. Calcium. – 2010. – Vol. 47. – P. 183-189.
33. Zhong Y., Zheng X., Miao Y. et al. Effect of CYP2D6*10 and APOE polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease // Am. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 345, N 3. – P. 222-226.

Надійшла до редакції 03.03.2015 р.