

Применение мемантина в лечении деменции

В. Холин, Н. Бачинская, И. Рожельюк, О. Тихоненко, К. Полетаева, В. Загуменный
Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев

Резюме. Статья посвящена вопросам оказания помощи пациентам с деменцией. Для рутинной фармакотерапии деменции в настоящее время доступно два основных класса препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов. К представителям последней группы относят мемантин. Мемантин рекомендован в качестве препарата для терапии деменции при болезни Альцгеймера Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) и Американской федеральной администрацией по контролю за продуктами и лекарственными средствами (US FDA). В статье приведены рекомендации относительно доз и схем назначения мемантина, дана характеристика психометрических шкал и специально разработанных для деменции и болезни Альцгеймера оценочных инструментов, которые позволяют проводить оценку эффективности лечения больного, переходя от уровня исключительно субъективного впечатления до уровня стандартизированной и унифицированной комплексной оценки.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, мемантин, психометрические шкалы.

Деменция, или «старческое слабоумие» — синдром приобретенного дефицита когнитивных функций, включающих внимание, память, исполнительные функции, способность к обучению, речи; зрительно-пространственных функций; праксиса. Следует отметить, что в Американской классификации психических расстройств (DSM-V) термин «деменция» заменен термином «большое нейрокогнитивное расстройство». Основной причиной, приводящей к развитию синдрома деменции, являются ряд возрастзависимых патологий. Так, по различным наблюдениям, от 50 до 70% случаев деменции этиологически связаны с развитием болезни Альцгеймера, остальная доля обусловлена возникновением сосудистой/смешанной деменции, различными вариантами лобно-височной дегенерации, деменцией при болезни Паркинсона, прогрессирующим супрануклеарным параличом, деменцией с тельцами Леви, болезнью Хантингтона,

прионовыми болезнями и некоторыми другими редко встречаемыми нозологическими формами.

Деменция является классическим примером возрастзависимой патологии, т.е. патологией, основная причина возникновения которой связана с процессом старения мозга и манифестирует преимущественно после 50 лет. Существует предположение, что если бы человек доживал до своего максимально возможного видового предела продолжительности жизни, то данная патология возникла бы практически у всех индивидов. В то же время существуют люди старшего возраста, а также долгожители, у которых не наблюдаются какие-либо признаки деменции. Так или иначе, современной науке известны факторы риска, которые при определенных условиях (объединение внутренних и внешних факторов) влияют на процесс развития повреждения мозга, приводя в итоге к развитию той или иной формы заболевания. Факторы риска могут иметь модифицируемый и немодифицируемый характер. К первым

© В. Холин, Н. Бачинская, И. Рожельюк, О. Тихоненко, К. Полетаева, В. Загуменный

относят пол (чаще болеют женщины), возраст (более корректно говорить о типе старения ЦНС), наличие семейного анамнеза заболевания, а также наличие определенных вариантов генотипа (например, вариант гена APOE 4). К модифицируемым факторам риска относят артериальную гипертензию, диабет второго типа, дислипидемию, уровень физической активности, ожирение, уровень образования (количество лет обучения), наличие травм головы, депрессию, качество (и количество часов) сна, уровень вовлеченности в социальную деятельность, наличие когнитивных тренировок. Несмотря на то, что вторая группа факторов носит условно модифицируемый характер, пока нет достаточно надежных доказательств того, что, изменяя данные факторы, можно предотвратить или замедлить развитие деменции. Существует лишь небольшое количество исследований в большей степени наблюдательного характера, свидетельствующих о том, что, например, прием большого количества антиоксидантов и омега-3-полиненасыщенных аминокислот, а также следование средиземноморской диете могут положительным образом сказываться на когнитивных функциях в контексте развития деменции. В то же время результаты рандомизированных контролируемых исследований входят в противоречие с результатами наблюдательных исследований, что пока не дает возможности принять окончательное решение относительно вопроса о модифицируемых факторах риска деменции [1]. Хотя, безусловно, данное направление исследований является важным и перспективным, и, возможно, в ближайшее время будут получены новые надежные сведения, которые позволят пролить свет на природу протективных факторов и их использование в практике здравоохранения. Все вышеупомянутые аспекты и факторы во многом определяют то, что пока современная практическая медицина в своем фармакотерапевтическом арсенале имеет в основном симптоматические препараты для лечения «старческого слабоумия». Однако некоторые препараты оказывают не только симптоматический, но и болезнь-модифицирующий эффект, заключающийся в замедлении прогрессирования заболевания, хотя и недостаточно выраженный для того, чтобы удовлетворить врачей и пациентов.

Для рутинной фармакотерапии деменции сегодня доступно два основных класса препаратов, которые относят к т.н. базисной терапии деменции: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов, к представителям последней группы относят мемантин. Препарат впервые был синтезирован компанией Elli Lilly еще в 1968 году. Основное его действие заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в процессах, связанных с функционированием систем памяти и обучения. В случае развития деменции система глутаматной нейротрансмиссии претерпевает ряд изменений, при которых происходит ее значительная активация, приводящая к гиперстимуляции постсинаптических рецепторов. Это, в свою очередь, вызывает эффект эксайтотоксичности (от англ. to excite — возбуждать, активировать) — патологический процесс, который ведет к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы, как правило, в результате избыточного входа кальция в нервные клетки.

Мемантин рекомендован Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) и Американской федеральной администрацией по контролю за продуктами и лекарственными средствами (US FDA) в качестве терапевтического агента для лечения деменции при болезни Альцгеймера. Данный препарат также внесен в Национальный протокол по лечению деменции, который был разработан экспертами у нас в стране в 2016 году. Препарат рекомендуется для применения на умеренной стадии БА при непереносимости или наличии противопоказаний к применению ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Причем рядом клинических исследований было показано, что, хотя мемантин оказывал положительное влияние на когнитивные функции больных с альцгеймеровской деменцией на всех стадиях болезни, его положительное влияние на общий результат лечения, поведение и активность повседневной жизни было более выражено при умеренно-тяжелых стадиях заболевания [2]. Британские национальные рекомендации

также говорят о первичном выборе мемантина при умеренной стадии БА при непереносимости ингибиторов ацетилхолинэстеразы. В то же время мемантин рекомендуется как препарат первой линии выбора для пациентов с тяжелой БА [3]. На отечественном фармацевтическом рынке представлен как брендовый препарат, так и ряд генерических продуктов, что значительно расширяет возможность выбора терапии. Одним из высококачественных генериков является препарат Мембрал (Киевский витаминный завод), который по количественному содержанию мемантина гидрохлорида и составу вспомогательных веществ (лактоза, тальк и магния стеарат) аналогичен такому референтному препарату, как Акатинола Мемантин производства Merz Pharma GmbH & Co. KGaA (Германия).

Также существуют клинические исследования относительно изучения применения мемантина при других типах деменции. Так, у больных с деменцией при болезни Паркинсона и деменцией с тельцами Леви было показано, что мемантин приводил к положительным результатам в оценках глобальных шкал, но при этом не влиял на собственно когнитивные показатели [4, 5].

В ходе других клинических исследований был изучен терапевтический эффект мемантина на различные типы деменции, но пока полученные данные трудно однозначно интерполировать на рутинную клиническую практику.

Возвращаясь к вопросу терапии деменции при болезни Альцгеймера как наиболее распространенной формы деменции, основные руководства по менеджменту данной патологии рекомендуют начинать терапию мемантином с дозы 5 мг в сутки, еженедельно увеличивая ее на 5 мг вплоть до суточной дозы в 20 мг. Однако следует помнить, что такая схема терапии рекомендуется с учетом того, что пациент имеет нормальный клиренс креатинина (более 30 мл/мин). В случае если данный показатель менее 30 мл/мин, то суточная доза не должна превышать 10 мг/сут (т.е. 5 мг за 12 часов).

При назначении мемантина для лечения болезни Альцгеймера следует обратить внимание на ряд важных для терапии факторов. Так, в частности, нашими исследованиями было показано, что среди больных как с альц-

геймеровской, так и сосудистой деменцией существуют пациенты с различной реакцией на терапию, причем не только мемантином, но и донепезилом как наиболее часто назначаемым ингибитором ацетилхолинэстеразы [7]. Большая часть пациентов, принявших участие в исследовании (около 70%), достаточно хорошо реагировала на первично назначаемую терапию препаратом (респондеры), в то время как остальная часть даже при отсутствии нежелательных эффектов не демонстрировала положительного результата при его назначении (нереспондеры). В ходе исследования была обнаружена корреляция типа ответа на терапию с наличием у пациентов определенного генотипа, однако нельзя исключить наличия и ряда других факторов, определяющих выраженность ответа на лечение. С учетом данного факта, а также при отсутствии возможности проводить индивидуальное генотипирование для прогнозирования уровня терапевтического ответа необходимо раз в 3-6 месяцев от начала назначения препарата проводить комплексную оценку эффективности назначаемой терапии.

Учитывая, что терапия деменции длится достаточно продолжительное время, особое внимание необходимо уделять вопросам безопасности лечения. Мемантин — один из наиболее безопасных и хорошо переносимых препаратов для терапии деменции. Профиль побочных эффектов включает в себя головокружение, головную боль, сонливость. Препарат не оказывал негативного влияния на работу сердечно-сосудистой системы, что особенно актуально у пожилых больных. Наиболее важным свойством мемантина, в отличие от ингибиторов ацетилхолинэстеразы, при использовании его у больных с БА являлось отсутствие у него влияния на замедление частоты сердечных сокращений. Большинство пациентов с БА характеризуются преобладанием ваготонического влияния и, как следствие, имеют тенденцию к брадикардии. Назначение в таких случаях ингибитора ацетилхолинэстеразы лимитировано их негативным влиянием на частоту сердечных сокращений и, как следствие, возникновением гипоперфузии мозга. В таких случаях использование мемантина является чуть ли ни единственным выходом из положения.

Кроме собственно стимулирующего когнитивного эффекта, мемантин оказывал значительное положительное влияние на улучшение поведения больных с болезнью Альцгеймера, особенно у тех, у кого определяется менее 20 баллов по шкале MMSE и отмечаются элементы бреда, ажитации/агрессии и раздражительности. Тем не менее в нашей практике случались единичные клинические случаи, когда препарат увеличивал выраженность нейропсихиатрических симптомов у больных с деменцией (чаще наблюдалось усиление ажитации) даже при использовании дозы 10 мг мемантина в сутки. Такой факт еще раз подчеркивает необходимость тщательного наблюдения за больными, особенно в фазе титрования дозы препарата.

Важной особенностью, связанной с назначением мемантина при лечении БА, является скорость, с которой происходит увеличение дозы. В настоящее время основной терапевтической дозой считается доза 20 мг в сутки, которая достигается обычно за 4 недели титрования. Возможно, что в ближайшие годы на рынок выйдут лекарственные формы препарата, содержащие еще большую дозу действующего вещества, во всяком случае, результаты таких клинических исследований уже опубликованы в научно-медицинских изданиях. В то же время существует и другая точка зрения ряда медицинских экспертов, согласно которой, учитывая длительность приема препарата при деменции, возможно использование минимально эффективной дозы препарата (обычно 10 мг в сутки) и увеличение ее до 20 мг в сутки, тогда как более низкая доза перестанет быть эффективной. Такой подход во многом обусловлен клиническим опытом, но вместе с тем требует проверки с использованием хорошо выстроенных клинических исследований.

Особенности лекарственных взаимодействий заключаются в том, что при одновременном применении мемантина с препаратами L-дофы, агонистами дофамина, антихолинергическими средствами, действие последних может усиливаться. Следует избегать одновременного назначения мемантина с амантадином, кетаминном и дексаметорфаном. Возможно повышение в плазме уровней циметидина, прокаинамида, кинидина, кинина и никотина при одно-

временном приеме с мемантином. Возможно снижение уровня гидрохлоротиазиды при одновременном приеме с мемантином.

Одним из сложных в практическом смысле остается вопрос о том, когда же нужно прекращать фармакотерапию с использованием мемантина, равно как и других когнитивных стимуляторов, при синдроме деменции. С одной стороны, ответ может быть очевиден — когда они перестают быть эффективными. С другой стороны, клинический опыт демонстрирует, что, например, при отсутствии оказания препаратом позитивного эффекта, например на когнитивную сферу, может сохраняться его положительный эффект относительно поведенческих или некоторых психопатологических симптомов деменции. Имеются наблюдения, когда возобновление приема мемантина после небольшого (до нескольких месяцев) перерыва опять демонстрировало определенную терапевтическую эффективность препарата в лечении больных с БА. При возникновении перерыва в приеме препарата и его возобновлении следует повторно провести курс титрования дозы, начиная с 5 мг в сутки, несмотря на максимальную дозу, которая была достигнута ранее.

Таким образом, решение об эффективности терапии, а также отмене препарата должно приниматься с учетом многих факторов, в том числе и индивидуальной реакции больного на препарат, его индивидуальной переносимости и ответа на лечение, наличия побочных явлений, что обеспечит наиболее качественное оказание помощи пациентам, страдающим синдромом деменции.

В этой связи очень важным аспектом является рассмотрение вопроса о том, что же такое эффективная терапия при синдроме деменции. Оценка эффективности лечения деменции действительно достаточно сложная задача. Это связано в первую очередь с тем, что деменция является непрерывно прогрессирующим заболеванием, и клиническим улучшением может считаться не только собственно улучшение состояния (уменьшение симптоматики), но также и отсутствие ухудшений на определенном временном участке. Для глобальной оценки эффективности терапии необходима интеграция оценок клинициста, нейропсихолога и лица, осуществляющего уход. Кроме того,

изменения, наблюдаемые в ходе лечения деменции, могут носить мозаичный характер (например, отсутствие изменений в когнитивной сфере, некоторое снижение в выполняемых делах повседневной жизни и улучшение в сфере поведения).

Эффективность лечения деменции оценивают обычно не раньше чем через 3 месяца от начала терапии. В первый месяц, как правило, осуществляется оценка переносимости препарата и выход на терапевтическую дозу. Эффект препарата должен оцениваться с помощью объективных нейропсихологических количественных тестов, призванных анализировать основные кластеры патологии, такие как собственно когнитивные функции, влияние на поведение и нейропсихиатрические симптомы.

Для скрининговой оценки уровня когнитивных функций можно использовать такие тесты, как MMSE, MOCA и MINI-cog [8, 9]. При оценке степени тяжести деменции принято использовать клиническую шкалу оценки тяжести деменции (CDR), показатели которой варьируют от 0 — отсутствие деменции — через ряд промежуточных стадий до тяжелой деменции, соответствующей 3 баллам данной шкалы. Тест Mini-cog является одним из самых простых скрининговых инструментом для диагностики деменции. Он состоит из запоминания 3 предметов и теста рисования часов. Для выполнения данного теста понадобится около 3 минут. С помощью теста MMSE за 10 минут можно сравнительно быстро количественно оценить состояние когнитивной сферы больного и соотнести его со степенью тяжести синдрома деменции. Так, при максимально возможном уровне в 30 баллов деменция легкой степени соответствует уровню от 24-25 до 20 баллов, умеренная степень — от 19 до 11 баллов и тяжелая — от 10 до 0 баллов. Тест MOCA был разработан как альтернатива тесту MMSE, может применяться у пациентов с когнитивными нарушениями, которые еще не достигли уровня деменции, и обладает более высокой чувствительностью к определению синдрома умеренных когнитивных нарушений. По современной классификации стадий развития деменции альцгеймеровского типа, синдром УКН (умеренных когнитивных нарушений) может рассматриваться как наиболее раннее клиническое

проявление болезни Альцгеймера. При использовании MOCA-теста для скрининга когнитивных нарушений с максимально возможным уровнем выполнения теста в 30 баллов наличие деменции высоковероятно при уровне в 26 баллов и ниже, в то же время при уровне в 27-28 баллов можно заподозрить у больного наличие синдрома УКН. При использовании в качестве скрининга MMSE уровню синдрома УКН обычно соответствует общий балл шкалы в диапазоне от 25 до 27 баллов.

Более детально уровень когнитивных функций, а также эффективность терапии оценивают с помощью теста ADAS-Cog — специально разработанного нейропсихологического инструмента для деменции при болезни Альцгеймера. Данный тест позволяет оценить успешность выполнения таких заданий, как воспроизведение 10 слов, функция наименования предметов, способность к выполнению инструкций, конструктивный праксис, идеаторный праксис, ориентация, узнавание слов, оценка функции речи, сложность подбора слов, оценка уровня понимания обращенной речи.

Наряду с наличием собственно когнитивных нарушений для клиники деменции характерно наличие у больных различных нейропсихиатрических симптомов, которые могут отмечаться вплоть до 80% случаев. Причем наличие психопатологической симптоматики может не зависеть от степени тяжести деменции. Для количественной оценки выраженности психопатологических симптомов чаще используют инструмент NPI (нейропсихиатрический опросник), который позволяет количественно оценить выраженность, частоту и дистресс ухаживающих лиц от таких симптомов, как бред, галлюцинации, возбуждение/агрессия, ажитация, депрессия, тревога, апатия, нарушение аппетита, нарушения сна. Существуют и другие шкалы, оценивающие поведенческие нарушения у больных с деменцией (Behav-AD). Немаловажным в комплексной оценке состояния больного является способность независимо выполнять действия, необходимые ему в повседневной жизни. С этой целью чаще используют ряд опросников, например ADL (шкала оценки активности повседневной жизни). Способность к выполнению тех или иных повседневных функций во многом

определяет уровень самостоятельности и является одним из ведущих критериев для определения степени независимости больного, объема необходимой помощи и уровня его инвалидизации в целом.

Таким образом, использование психометрических шкал и специально разработанных для деменции оценочных инструментов позволяет количественно оценить уровень нарушений и производить оценку эффективность лечения больного, переходя от уровня исключительно субъективного впечатления до уровня стандартизованной и унифицированной комплексной оценки, что, несомненно, улучшит качество оказания медицинской помощи больным с деменцией в нашей стране.

Список использованной литературы

1. Andrieu S. et al. Methodological issues in primary prevention trials for neurodegenerative dementia // *J. Alzheimers Dis.* — 2009. — Vol. 16 (2). — P. 235-270.
2. Burns A., O'Brien J., BAP Dementia Consensus Group, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology // *J. Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 20. — P. 732-755.
3. Alzheimer's disease — donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine (review): final appraisal determination. NICE technology appraisal. — 2011. — Vol. 18.
4. Aarsland D. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8 (7). — P. 613-618.
5. Emre M. et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9 (10). — P. 969-977.
6. Jones R.W. et al. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 22. — P. 258-262.
7. Ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом хворих похилого віку із синдромом деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від поліморфізму гена апоЕ / Н.Ю. Бачинська, І.Ф. Рожельюк, В.О. Холін, І.М. Пішель, Ю.І. Леонов // *Український неврологічний журнал.* — 2014. — № 1. — С. 107-115.
8. Borson S., Scanlan J., Brush M., Vitaliano P., Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive «vital signs» measure for dementia screening in multi-lingual elderly // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 15 (11). — P. 1021-1027.
9. Borson S., Scanlan J.M., Watanabe J., Tu S.P., Lessig M. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry // Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 21 (4). — P. 349-355.

Надійшла до редакції 25.10.2017 року

THE USE OF MEMANTINE IN THE TREATMENT OF DEMENTIA

V. Kholin, N. Bachinskaia, I. Rozheliuk, O. Tikhonenko, K. Poletaeva, V. Zagumennyi

Abstract. The article is devoted to the issues of administration of dementia patients. For the routine pharmacotherapy of dementia, two main classes of drugs are currently available: acetylcholinesterase inhibitors and NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonists. Representatives of the latter group include memantine. Memantine is recommended as a drug for the treatment of dementia in Alzheimer's disease by the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (US FDA). The article gives recommendations on the dosages and schedules of memantine and provides the characteristics of psychometric scales and the evaluation tools specially developed for dementia and Alzheimer's disease that allow to evaluate the effectiveness of the treatment, moving from an exclusively subjective impression to the standardized and unified complex assessment.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, memantine, psychometric scales.