



ФАРМАСТАРТ

НЕВРОЛОГІЯ • ПСИХІАТРІЯ

МЕМОКС

(мемантин)



P.C. МОЗ України № UA/13188/01/01



P.C. МОЗ України № UA/13188/01/02

- **Рекомендований** для лікування деменції при хворобі Альцгеймера¹ і деменції іншого генезу²
- Доведена біоеквівалентність оригінальному препарату³
- **Найдоступніший** за ціною мемантин в Україні⁴

1. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32 (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
2. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. et al. Efficacy and of safety memantine in patients with mild to moderate vascular dementia; a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // Stroke. - 2002. - V. 33(7). - P. 1834-1839.
3. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin. Report, Jan. 2007, Summary, p. 8.
4. http://www.moz.gov.ua/portal/register_prices_drugs/?_pg=1

Склад:

діюча речовина: мемантин;

1 таблетка містить мемантину гідрохлориду 10 мг або 20 мг.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при деменції. Код АТС N06D X01.**Показання.** Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм.**Побічні реакції:** гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія.**Фармакодинаміка.** У проявах симптомів і прогресуванні нейродегенеративної деменції важливу роль відіграє порушення глутаматергічної нейротрансмісії, особливо за участю NMDA-(N-метил-D-аспартат)-рецепторів. Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів.**Категорія відпуску** За рецептом.

* Повну інформацію дивіться, будь ласка, в інструкції для медичного застосування препарату

Ми робимо якісне лікування доступнішим!



ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124,
м. Київ, бул. І. Лепсе, 8
Тел.: (+38 044) 281-23-33
www.phs.ua

Бета-амилоїд, глутамат и NMDA-рецепторы: как работает мемантин при болезни Альцгеймера?

Болезнь Альцгеймера (БА) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, главная причина развития деменции в мире. Алоиз Альцгеймер, который в начале XX века первым описал клинику заболевания у пожилых пациентов, выделил и основной, по его мнению, гистопатологический признак – скопление внеклеточных амилоидных бляшек вокруг нейронов и глиальных элементов ткани головного мозга. В дальнейшем было установлено, что бляшки состоят из нерастворимых квазикристаллических отложений бета-амилоида – нейротоксичного пептида, который образуется из трансмембранного белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) (Hardy J.A., 1992; Citron M., 2010). Неоднократно подтвержденный факт обнаружения амилоидных бляшек у пациентов с БА и его токсичность для нейронов, установленная в культуральных экспериментах, не оставляли сомнений, что это и есть основной патогенетический фактор заболевания.

Исследования, которые были проведены уже в XXI веке, обнаружили, что растворимые олигомеры бета-амилоида в большей степени, чем нерастворимые бляшки, ответственны за процессы нейродегенерации и особенно – нарушения синаптической передачи при БА, которые обуславливают клинически значимый когнитивный дефицит раньше, чем происходит заметная потеря нейронов (Barghorn S., 2005; Ferreira S.T., 2007, 2011; Demuro A., 2010, 2011; Wilcox K.C., 2011). Один из установленных механизмов – это взаимодействие растворимых олигомеров бета-амилоида с глутаматергическими рецепторами NMDA-типа и другими протеинами, которые участвуют в процессах синаптического захвата и высвобождения глутамата.

Глутамат является основным быстродействующим возбуждающим нейромедиатором, он задействован практически во всех функциях ЦНС, особенно много его в коре больших полушарий и гиппокампе. 70% возбуждающих синапсов в ЦНС используют глутамат как медиатор (Watkins J.C., 1981; Danysz W., 1995; Parsons C.G., 1998, 2002).

Рецепторы к глутамату представляют собой открывающиеся под действием этого лиганда ионные каналы, которые в зависимости от типа становятся проницаемыми для ионов натрия, калия или также кальция. Рецепторы AMPA-типа в основном постсинаптические, очень быстро активируются и инактивируются, непроницаемы для ионов кальция, участвуют в быстрой возбуждающей синаптической передаче. Рецепторы NMDA-типа характеризуются высокой степенью пластичности как в отношении экспрессируемого на мембранах их количества, так и активности. В норме они активируются только при определенных физиологических процессах, например, при индукции синаптической пластичности. Они способны к длительной тонической активности (долгосрочной потенциации синаптической трансмиссии), что считается одним из ключевых механизмов обеспечения таких высших функций, как обучаемость и долгосрочная память. В пользу этой гипотезы свидетельствует высокая плотность глутаматергических рецепторов, особенно NMDA-типа в гиппокампе – структуре мозга, которая считается консолидатором процессов памяти (Cotman C.W., 1988; Collingridge G.L., 1990; Butterfield D.A., 2003).

С учетом важной роли глутаматергической системы ЦНС в процессах обучения и памяти, нарушения глутаматергической нейротрансмиссии под действием патологического бета-амилоида изучаются как один из патологических механизмов прогрессирующего когнитивного дефицита при БА. В исследованиях *in vitro* показано, что токсичные растворимые фрагменты бета-амилоида нарушают синаптический захват глутамата в культурах нейронов гиппокампа, особенно взятых от стареющих животных (Arias C., 1995; ParguraGill A., 1997). Хроническая субпороговая активация NMDA-рецепторов под действием высвобожденного глутамата (хроническая эксайтотоксичность глутамата) ведет к нейродегенерации посредством вхождения в клетку токсичного количества ионов кальция и каскада «процессов смерти» – окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и апоптоза.

В некоторых экспериментах при длительной экспозиции Ab1-42 в культуре нейронов наблюдался реактивный эндоцитоз NMDA и AMPA-рецепторов (погружение их в клетку), но, несмотря на этот компенсирующий механизм подавления, рецепторы, оставшиеся активными, повышают чувствительность к глутамату и продолжают транслировать внутрь нейрона токсические эффекты бета-амилоида (Bi X., 2002; Snyder E.M., 2005; Hsieh H., 2006). Возможен и другой механизм патологического влияния бета-амилоида на NMDA-рецепторы – через хронический воспалительный ответ, инициируемый в микроглии (Wenk G.L., 2006).

Описанные результаты экспериментальных исследований обосновали ингибирование NMDA-рецепторов как перспективную терапевтическую стратегию при БА.

Мемантин – единственный на данный момент антагонист NMDA-рецепторов, который применяется для лечения БА в клинической практике. В истории изучения БА эта молекула стала основным инструментом, который позволил перейти от данных экспериментальных

исследований к терапевтической имплементации гипотезы о рецепторной токсичности бета-амилоида. Мемантин – неконкурентный потенциал-зависимый быстрый блокатор NMDA-рецепторов, способный селективно устранять их патологическую тоническую активацию в присутствии растворимых олигомеров бета-амилоида. За счет этого прерывается каскад нейродегенерации, вызванный инфлюксом кальция и окислительным стрессом постсинаптических нейронов. Кроме того, блокируя хроническую проницаемость рецепторов, мемантин как бы устраняет фоновый «шум», который мешает нейронам распознавать физиологически важные сигналы. Мемантиновая блокада NMDA-рецепторов является обратимой и временно снимается при конвергентной кооперативной активации глутаматергических синапсов во время процессов запоминания и обучения (Parsons C.G., 1993, 2007).

Сначала в экспериментах *in vitro* мемантин продемонстрировал способность нивелировать эффекты бета-амилоида, в том числе его растворимых олигомеров, в культурах кортикальных и гиппокампальных нейронов (Tremblay R., 2000; Lacog P.N., 2007), что собственно и послужило косвенным подтверждением гипотезы о нейротоксичном влиянии бета-амилоида через NMDA-рецепторы.

В экспериментах на грызунах инфузии мемантина предотвращали патологические изменения нейропептидов и окислительный стресс нейронов, индуцированный внутривенным введением Ab25-35 и других токсичных фрагментов бета-амилоида, что положительно отражалось на когнитивных функциях животных (Yamada K., 2005; Arif M., Kato T., 2009). Также было установлено, что мемантин предотвращает патологический апоптоз и нейрональную потерю в гиппокампе при одновременных инфузиях Ab1-40 (Miguel-Hidalgo J.J., 2002), то есть обладает нейропротекторным эффектом.

Наиболее убедительно выглядят исследования на модели продромальной стадии БА – трансгенных мышях TG APP23, у которых уже в 6-месячном возрасте накапливаются амилоидные бляшки, что сопровождается астроглиозом и микроглиозом. Лечение мемантином достоверно улучшало процессы обучения и память животных (Van Dam D., De deyn P.P., 2006). Положительные эффекты мемантина сохранялись в течение трех недель после прекращения инфузий мемантина, что свидетельствует о болезньюмодифицирующем влиянии препарата. Длительное лечение мемантином (10-20 мг/кг массы тела в сутки) у трансгенных мышей Tg2576 ассоциировалось с достоверным уменьшением депозитии амилоидных бляшек, количества дегенерирующих аксонов и увеличением плотности синапсов (Dong H., 2008).

Таким образом, прокогнитивный и нейропротекторный эффекты мемантина убедительно доказаны многочисленными независимыми экспериментальными работами. Гораздо сложнее доказать эти эффекты у человека с нейродегенеративной патологией. Исследования у пациентов с БА должны быть достаточно большими по выборке и длительности, чтобы статистической мощности хватило для обнаружения минимальных влияний на течение заболевания. Желательно начинать лечение на ранней продромальной стадии, когда еще сохраняется достаточное количество нейронов для действия блокатора NMDA-рецепторов. Несмотря на сложности планирования и проведения таких исследований, некоторые данные о клинической эффективности мемантина уже имеются. В рандомизированных контролируемых исследованиях подтвердился симптоматический эффект препарата у пациентов с начальными проявлениями БА, а также с умеренно-тяжелой деменцией (Reisberg B., 2003; Tariot P.N., 2004; Peskind E.R., 2006). Уменьшение симптомов БА наблюдалось даже у тех пациентов, которые уже принимали антихолинэстеразные препараты до назначения мемантина. Дополнительные анализы данных нейровизуализации, результаты ретроспективных исследований и метаанализы контролируемых исследований указывают на болезньюмодифицирующий потенциал мемантина (Wilkinson D., Andersen H.F., 2007; Atri A., 2008; Weiner M.W., 2011).

Подготовил Дмитрий Молчанов

