

Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: новый метаанализ эффективности и безопасности

Болезнь Альцгеймера – прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующееся нарастающим ухудшением когнитивных функций и поведенческими симптомами. Болезнь Альцгеймера является ведущей причиной деменции в пожилом возрасте и не только представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, но и имеет тяжелые последствия как для пациентов, так и для их родственников. Патология при болезни Альцгеймера включает экстрацеллюлярное накопление сенильных бляшек, преимущественно состоящих из β -амилоида и интрацеллюлярных нейрофибриллярных клубочков, которые, в свою очередь, состоят из патологического гиперфосфорилированного тау-протеина микротубул (L.M. Ittner, J. Gotz, 2011). В настоящее время отсутствуют терапевтические средства, которые бы кардинально модифицировали течение этого заболевания. Для лечения болезни Альцгеймера одобрено использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина. В многочисленных исследованиях было показано, что применение этих препаратов замедляет прогрессирование деменции и положительно влияет на когнитивные функции, поведенческие нарушения и повседневную активность пациентов.

Мемантин был синтезирован в конце 1960-х гг.; в 1970-е гг. этот препарат предлагался для лечения различных неврологических заболеваний; в 1980-1990-е гг. XX века стал активно изучаться при лечении деменции. В феврале 2002 г. Европейским медицинским агентством было одобрено его применение для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера; в 2003 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило его применение в Соединенных Штатах для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера.

Терапевтическое действие мемантина при деменции, и в частности при болезни Альцгеймера, обусловлено неконкурентным антагонистическим сродством мемантина к N-метил-D-аспартат-рецепторам (NMDA-рецепторам) глутамата. Связываясь с NMDA-рецепторами, контролирующими кальциевые каналы, препарат блокирует поступление кальция внутрь клетки и уменьшает патологически повышенное содержание глутамата, оказывающего повреждающее действие на нервные клетки (токсическое возбуждение), которое приводит к дисфункции нейронов.

Начальная доза мемантина при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера составляет 5 мг в сутки, затем дозу повышают каждую неделю на 5 мг до максимальной дозы – 20 мг в сутки.

Клинические исследования и метаанализы сообщали об эффективности применения мемантина в лечении деменции при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции (R. McShane et al., 2006). При сравнении препарата с плацебо у пациентов с болезнью Альцгеймера мемантин демонстрировал улучшение когнитивного функционирования. Однако эти испытания часто включали не только пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, но и больных с другими формами деменции; также пациенты могли одновременно принимать другие препараты, в частности ингибиторы ацетилхолинэстеразы, что затрудняло интерпретацию полученных результатов, чтобы уверенно судить об эффективности использования мемантина в лечении деменции при болезни Альцгеймера. Этими причинами могут объясняться иногда неубедительные и противоречивые результаты некоторых исследований эффективности мемантина при болезни Альцгеймера.

Недавно были опубликованы результаты метаанализа, проведенного японскими исследователями, цель которого заключалась в уточнении превосходства монотерапии мемантином над плацебо в лечении пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера (S. Matsunaga et al., 2015).

Авторы учли указанные выше недостатки ранее опубликованных метаанализов, изучавших эффективность и безопасность использования мемантина в лечении деменции, и установили критерии включения рандомизированных клинических испытаний в новый метаанализ. Это должны были быть результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, опубликованные в рецензируемых изданиях, сравнивавших прием мемантина или плацебо пациентами с деменцией при болезни Альцгеймера. Для метаанализа было отобрано девять испытаний, соответствовавших указанным критериям. В своей работе над метаанализом авторы придерживались строгих процедур группы Cochrane Collaboration, предъявляемых к проведению метаанализов и систематических обзоров (J. Higgins, S. Green, 2011).

В отобранных испытаниях участвовало 2433 пациента с болезнью Альцгеймера, средняя продолжительность исследований составляла 31 неделю (диапазон – от 24 до 52 нед), средний возраст участников – 76 лет. В восьми испытаниях с плацебо сравнивалось действие дозы мемантина 20 мг в сутки, в одном – 10 мг в сутки.

Во всех девяти испытаниях у пациентов, принимавших мемантин, значимо улучшались показатели основных методик оценки результатов лечения – шкал оценки когнитивного функционирования (95% доверительный интервал – ДИ – от -0,39 до -0,14; $p=0,0001$) и поведенческих нарушений (95% ДИ от -0,22 до -0,01; $p=0,03$). Графическое распределение результатов и величины относительного

риска этих показателей во всех испытаниях схожим образом указывали на превосходство мемантина над плацебо, что также свидетельствовало об отсутствии предвзятости полученных результатов. Кроме того, авторы провели отдельный анализ, чтобы выявить различия влияния препарата на когнитивное функционирование в зависимости от источников финансирования испытаний. Во всех исследованиях положительное влияние мемантина на изменение показателей методик оценки когнитивных функций было значимым (как в испытаниях, спонсором которых был производитель препарата, так и в исследованиях с независимыми источниками финансовой поддержки), а различия показателей улучшения когнитивных функций между этими двумя группами испытаний значимыми не были ($p=0,68$).

Также значимое превосходство мемантина над плацебо обнаруживалось и по вторичным методикам оценки результатов. Прием мемантина положительно влиял на показатели методик оценки повседневной активности (95% ДИ от -0,19 до -0,00; $p=0,05$; 7 испытаний) и общего функционирования (95% ДИ от -0,27 до -0,09; $p=0,0001$; 7 испытаний). В пяти испытаниях положительное действие препарата не зависело от стадии деменции (95% ДИ от -0,33 до -0,12; $p=0,0001$).

Анализ совокупных данных исследований указывал на то, что уровни прекращения испытаний по всем причинам и по причинам побочных реакций были схожими между пациентами групп мемантина и плацебо. Пациенты групп монотерапии мемантином почти в три раза реже, чем групп плацебо, прекращали испытания по причине неэффективности лечения (относительный риск – 0,36; 95% ДИ от 0,17 до 0,74; $p=0,006$). Между группами мемантина и плацебо не было выявлено значимых различий в частоте возникновения всех побочных реакций, серьезных побочных реакций, падений, инфекций, головной боли, периферических отеков, диареи, запоров и случаев смерти. Помимо этого, авторы метаанализа отметили, что в группах лечения мемантином реже (хотя и незначимо), чем в группах плацебо, возникали или ухудшались такие симптомы, как ажитация, бессонница, тревога или депрессия, что позволяет утверждать: прием препарата не ухудшал проявлений болезни Альцгеймера у пациентов. Это может иметь важное клиническое значение при использовании мемантина в лечении больных с деменцией при этом заболевании.

Рассматриваемый метаанализ предоставил обновленные всесторонние данные об эффективности монотерапии мемантином при болезни Альцгеймера. В проанализированных испытаниях авторами было выявлено статистически значимое превосходство приема мемантина в дозе 20 мг в сутки над плацебо на протяжении ≥ 26 недель, что выражалось в значимом положительном влиянии на показатели методик оценки когнитивного функционирования, поведенческих нарушений, повседневной активности и общего функционирования.

Таким образом, этот метаанализ продемонстрировал потенциальную пользу применения мемантина в качестве монотерапии для лечения болезни Альцгеймера. В группах лечения мемантином прием препарата в дозе 20 мг в сутки был эффективным, что проявлялось в значимо статистически большем, чем при приеме плацебо, улучшении показателей различных шкал, оценивавших когнитивные функции, поведенческие нарушения и повседневную активность. Также монотерапия мемантином хорошо переносилась пациентами и была безопасной. Безопасность мемантина выражалась не только отсутствием значимых различий между приемом препарата и плацебо в уровнях прекращения испытаний и частоты побочных реакций, но и более редким возникновением или ухудшением психологических и поведенческих симптомов деменции – ажитации, бессонницы, тревоги и депрессии.

Подготовил **Станислав Костюченко**



ФАРМАСТАРТ

НЕВРОЛОГІЯ • ПСИХІАТРІЯ

МЕМОКС

(мемантин)



Рекомендован

для лечения деменции при болезни Альцгеймера¹ и деменций другого генеза²

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату³

Один из самых доступных по цене мемантинов в Украине⁴

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

Состав:

действующее вещество: мемантин;
1 таблетка содержит мемантина гидрохлорида 10 мг или 20 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при деменции. Код АТС N06D X01.

Показания. Болезнь Альцгеймера от легкой степени до тяжелых форм.

Побочные реакции: гиперчувствительность, сонливость, головокружение, артериальная гипертензия.

Фармакодинамика. В проявлениях симптомов и прогрессировании нейродегенеративной деменции важную роль играет нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, особенно с участием NMDA-(N-метил-D-аспартат)-рецепторов. Мемантин представляет собой потенциалзависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин регулирует эффекты патологически повышенных уровней глутамата, который может привести к дисфункции нейронов.

Категория отпуска. По рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения

Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044)281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38 044) 281-23-33
www.phs.ua