

## Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении болезни Альцгеймера

На прошедшей 18-20 апреля в г. Трускавце конференции «Мультимодальные подходы в неврологии» одно из направлений было посвящено нейродегенеративным заболеваниям. Доклад профессора Н.Ю. Бачинской и кандидата медицинских наук В.А. Холина (г. Киев) о диагностике и лечении болезни Альцгеймера (БА) делал Виктор Александрович Холин.



Современная демографическая ситуация характеризуется непрерывным увеличением числа лиц старших возрастных групп среди населения. Согласно прогнозам ООН в Украине доля пожилых людей в возрастной структуре популяции будет стремительно расти. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространение деменции у лиц старшего возраста в зависимости от возрастной группы колеблется

от 5 до 15%. Чаше когнитивные нарушения возникают на фоне нейродегенеративного процесса, цереброваскулярной патологии и их сочетания (Thakur et al., 2016).

Докладчик напомнил, что 50-80% случаев всех деменций развиваются за счет БА. По данным Alzheimer Europe (2015), распространенность деменции в Европе возрастает как среди женщин, так и среди мужчин. Количество таких больных в мире примерно удваивается каждые 3 года и к 2030 г. составит 131,5 млн человек. В Украине к настоящему времени зарегистрировано 688 565 больных деменцией.

Факторы риска БА подразделяют на немодифицируемые (тип старения, генотип) и модифицируемые (артериальная гипертензия, уровень образования, травма головы). Протективными факторами относительно развития БА являются обучение новому, когнитивная стимуляция, физическая активность, характер питания.

По классификации Национального института старения США (2011), выделяют бессимптомную доклиническую стадию БА, преддементную стадию и деменцию. В соответствии с МКБ-10 различают деменцию при БА (F00) с ранним началом (F00.0), деменцию при БА с поздним началом (F00.1), деменцию при БА атипичную, или смешанного типа (F00.2), деменцию при БА неуточненную (F00.9).

Характерным для диагноза БА является выявление особого «височного-теменного» нейропсихологического синдрома, включающего ограничение объема отсроченного воспроизведения (эпизодической памяти) с отчетливым негативным влиянием интерференции на запоминание, а также нарушения зрительно-пространственной деятельности и нарушения речи (страдает преимущественно номинативная функция). Кроме того, для БА характерно отсутствие двигательных нарушений. При нейровизуализации определяются очаги атрофии и лейкоареоза.

Лечебные подходы при БА включают каузальную терапию, модифицирующую заболевание терапию и симптоматическую терапию. Оценка эффективности терапии осуществляется по данным психометрических шкал (ADAS-Cog, MMSE, NPI) с учетом сведений, сообщаемых лицами, ухаживающими за больным, а также с учетом личных впечатлений лечащего врача. Эффективность лечения деменции оценивают обычно не раньше чем через 3 месяца после начала терапии, при этом в первый месяц оценивают переносимость препарата с выходом на терапевтическую дозу. Далее периодически оценивают состояние больного раз в 3-6 месяцев.

Инструментами для оценки эффективности лечения служат следующие шкалы: MMSE, MOCA, ADAS-Cog применяют для оценки познавательной сферы; ADL – для оценки повседневной активности больного; NPI, BEHAVE-AD – для оценки поведения и выявления нейропсихиатрических симптомов; CIBIC-Plus – для оценки общего клинического состояния.

Фармакологические подходы включают в себя базовую терапию (ингибиторы холинэстеразы – донепезил, ривастигмин, галантамин и антагонисты NMDA-рецепторов – мемантин) и дополнительную терапию (нейропротекторы, предшественники ацетилхолина, ницерголин, препараты гинкго и др.). К экспериментальной терапии относится применение вакцин (бета-амилоид, тау-белок). Кроме того, применяется нефармакологическая терапия (когнитивная стимуляция).

Виктор Александрович подчеркнул важность применения мемантина гидрохлорида в базовой терапии БА. Как известно, глутамат, естественный агонист NMDA-рецепторов, в нормальных концентрациях улучшает память и способность к обучению. При его избытке происходит перевозбуждение нейронов, их истощение и гибель (так называемая эксайтотоксичность глутамата). Мемантин, являясь антагонистом NMDA-рецепторов, способствует снижению нейротоксичности глутамата, замедляя прогрессирование заболевания. Он оказывает нейропротекторное, антиспастическое действие, способствует нормализации психической

активности, улучшает память, повышает способность к концентрации внимания.

Применение мемантина гидрохлорида является основным направлением глутаматергической терапии на современном этапе развития подходов в лечении синдрома деменции. Этот препарат сочетает в себе свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов и частичного агониста AMPA-рецепторов глутамата, осуществляя таким образом нейропротекторный эффект, а также положительно влияя на показатели обучения и памяти. Нейротрансмисмиттер глутамат принимает участие во многих физиологических процессах в центральной нервной системе. 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 рецептор-индуцированной деполяризации, нарушения транспорта кальция в клетку и свободнорадикального окисления нейрональных мембран. Бета-амилоид является нерастворимым дериватом большого трансмембранного гликопротеина – предшественника амилоидного белка. Он способен активировать NMDA-рецепторы либо повышать их чувствительность. В свою очередь, активация NMDA-рецепторов может сама увеличивать образование бета-амилоида и тау-протеина.

Мемантин следует принимать ежедневно 1 раз в день в одно и то же время, во время еды или независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза 20 мг. Стандартная схема применения предполагает постепенное (в течение 4 недель) увеличение дозы препарата. В первую неделю (с 1-го по 7-й день) назначают по 5 мг мемантина, во вторую (с 8-го по 14-й день) – по 10 мг, в третью (15-21-й день) – по 15 мг, затем, при хорошей переносимости (начиная с 22-го дня), – по 20 мг в день. Рекомендованная поддерживающая доза – 20 мг в день.

Фактором, лимитирующим максимальную терапевтическую дозу мемантина, является клиренс креатинина (КК). Докладчик напомнил формулу расчета КК в клинике. Для мужчин  $КК = [140 - \text{возраст}] \times \text{вес} / [72 \times \text{креатинин плазмы (mg/dL)}]$ . Для женщин  $КК = 0,85 \times [140 - \text{возраст}] \times \text{вес} / [72 \times \text{креатинин плазмы (mg/dL)}]$ . В случаях, когда КК менее 30 мл/мин, суточная доза не должна превышать 10 мг/сут (то есть 5 мг за 12 часов).

В.А. Холин привел данные собственного исследования (Н.Ю. Бачинская и соавт., 2015) по изучению сравнительной эффективности двух режимов дозирования мемантина: традиционного (по 10 мг 2 раза в сутки) и нового (по 20 мг 1 раз в сутки) – для чего были сформированы две группы пациентов с деменцией, не отличавшихся по возрасту, психическому статусу по шкале MMSE, уровню образования и соотношению (50:50) лиц с БА и сосудистой деменцией. Результаты позволяют сделать выводы, что оба терапевтических режима дают сходные результаты, однако однократный прием 20 мг мемантина гидрохлорида позволяет улучшить комплаенс у пожилых больных с синдромом деменции. Отдельно следует подчеркнуть, что в данном исследовании пациенты обеих групп хорошо переносили терапию. Прекращение участия в исследовании ни в одном случае не было связано с медицинскими причинами либо нежелательными эффектами препарата.

Старческое слабоумие ассоциируется не только с медицинскими проблемами, но и с огромными социальными и психологическими ограничениями для семьи и общества в целом. Поэтому адекватные терапевтические подходы к лечению данной патологии являются весьма актуальным вопросом. Наряду с тем, что противодементные препараты должны соответствовать 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, удобства применения и кратность приема – вот те факторы, которые во многом способствуют успеху терапии. В Украине зарегистрированы препараты, содержащие различные дозировки мемантина, в том числе 20 мг, что позволяет принимать препарат один раз в день, обеспечивая при этом терапевтическую концентрацию в плазме крови в течение суток и повышая комплаентность пациентов в терапии.

Подготовил Федор Добровольский

МЕМО-РІМ-062016-009

# МЕМОКС

М Е М А Н Т И Н



- Рекомендован для лечения деменции при болезни Альцгеймера<sup>1</sup>
- Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату<sup>2</sup>
- Один из самых доступных по цене мемантинов в Украине<sup>3</sup>

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата MEMOKS 10, 20. Действующее вещество. Мемантин. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10 мг или по 20 мг. Фармако-терапевтическая группа. Средства, применяемые при деменции. Фармако-логические свойства. Мемантин представляет собой потенциалозависимый, средней аффинности неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин регулирует эффекты патологически повышенных уровней глутамата, который может привести к дисфункции нейронов. Показания. Болезнь Альцгеймера от легкой степени до тяжелых форм. Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата. Побочные реакции (действия). Гиперчувствительность, сонливость, головокружение, артериальная гипертензия, одышка, запор, головная боль и др. Категория отпуска. По рецепту. Р. С. МЗ Украины: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02, Приказ МЗ Украины от 23.08.2013 №752. Производитель: ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульвар И. Лепсе, 8. «Фарма Старт» является частью швейцарской фармацевтической компании «Асино Фарма АГ». Полная информация находится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin.Report, Jan. 2007, Summary, p. 8. 3. Еже-недельник «Аптека», <http://www.apteka.ua>

Швейцарское качество, украинская цена

ООО Фарма Старт | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина  
Компания Acino Group, Швейцария  
Телефон: +38 044 281 2333 | [www.acino-pharma.com](http://www.acino-pharma.com)

