

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ И НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В статье представлен современный подход к лечению пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Приводятся данные по изучению эффективности антагониста глутаматных NMDA-рецепторов мемантина при БА, влияния мемантина на когнитивный дефицит, поведенческие симптомы и повседневную активность больных.

Ключевые слова:

нейродегенеративные заболевания
болезнь Альцгеймера
антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов
мемантин

Блезнь Альцгеймера (БА) является хроническим нейродегенеративным заболеванием, которое затрагивает медиальную височную долю и ассоциативные неокортикальные структуры, клинически характеризуется когнитивным, функциональным и поведенческим дефицитом [1].

Пациенты с БА страдают прогрессирующей потерей памяти, дезориентацией, ухудшением интеллектуальных функций, снижением речевых навыков, у них могут наблюдаться возбуждение и психозы. При развитии БА сначала нарушается память на текущие события, затем она полностью утрачивается, развивается сенсорная и моторная афазия, в терминальной стадии наблюдается мутизм [2].

Нарастание когнитивного дефицита является обязательным при БА, но скорость прогрессирования у каждого пациента индивидуальна. Отмечается также прогрессирующее ухудшение функциональных возможностей, что приводит к утрате способности к самообслуживанию. Таким образом, утрата независимости от окружающих является одной из самых важных проблем и неизбежным последствием БА, что ложится тяжким экономическим и эмоциональным бременем на родственников и общество в целом [3].

Эпидемиологические исследования показывают, что в 60–70% случаев причиной деменции является БА [4]. По меньшей мере 15 млн человек в мире страдают БА [5]. По данным на 2000 г., 4,5 млн пациентов с БА проживает в США, а 4,7 млн пациентов с БА зарегистрировано в Европе [6]. Примерно 0,3–1% людей в возрасте от 60 до 64 лет страдают БА, частота заболевания возрастает до 42–68% среди тех, кому больше 95 лет [7]. БА является шестой по значимости причиной смертности в США и пятой по значимости причиной смертности для людей в возрасте старше 65 лет. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) являются промежуточным этапом

в континууме от нормального старения до развития деменции. У пациента с УКН риск развития деменции увеличивается в 10 раз [8]. В 2010 г. в США экономические последствия деменции оценили в 604 млрд долл., что существенно превышало расходы на лечение рака или болезней сердца. Основываясь на демографических данных, организация Alzheimer's Disease International (ADI) предсказывает 85%-ное увеличение стоимости экономических последствий БА к 2030 г. [9].

В современной литературе большое внимание уделяется факторам риска БА и других нейродегенеративных заболеваний. Так, есть данные о том, что поведенческий и физический стресс, загрязняющие окружающую среду химические вещества и даже умеренно диспропорциональное питание могут провоцировать нейродегенерацию [10].

Мемантин блокирует эффекты глутамата, редуцируя глутаматергическое перевозбуждение, которое может привести к повреждению нейронов и играть роль в патогенезе БА

Вопрос, влияет ли образ жизни на риск развития БА, до сих пор остается спорным. Целью одного крупного исследования стало изучение влияния физических упражнений, диеты, приема статинов на смертность при БА среди 153 536 участников Национальной ассоциации «бегунов и ходоков», участвующих в медицинских исследованиях (National Runners' and Walkers' Health Studies). Результаты показали, что в течение 11,6 года наблюдения 175 человек умерли от БА. Анализ риска смертности при БА в зависимости от физической нагрузки был проведен по сравнению с базовым метаболическим эквивалентом (БМЭ), при этом 1 БМЭ составляет примерно 1 км пробега. Небольшие нагрузки от <1,07 БМЭ до 3,6 БМЭ достоверно не влияли на уровень смертности от БА, а физические нагрузки $\geq 3,6$ БМЭ снижали риск смертности от БА на 40,1% ($p = 0,04$).

Прием статинов был связан с более низкой смертностью от БА (снижение риска на 61%, $p = 0,01$), в то время как использование других, снижающих уровень холестерина препаратов не влияло на смертность от БА ($p = 0,42$).

Употребление участниками исследования 2–3 фруктов в день по сравнению с употреблением менее 1 фрукта в день, было связано с 39,7% снижением смертности от БА ($p = 0,02$), а при употреблении более 3 фруктов в день с 60,7% снижением уровня смертности от БА ($p = 0,0004$).

Таким образом, авторы делают вывод, что физическая нагрузка, применение статинов и употребление фруктов были связаны с более низким риском смерти при БА [11].

В настоящее время для лечения БА используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин) и антагонист глутаматных рецепторов (мемантин) [12].

Исследования показывают, что применение этих препаратов расширяется. В ретроспективном описательном исследовании оценивали потребление препаратов для лечения когнитивных расстройств, связанных с БА и другими видами деменции у лиц старше 60 лет в Басконии (автономная область на севере Испании) с 2006 по 2011 г. Было показано, что потребление этих лекарств увеличилось на 49,72% в период между 2006–2011 гг. Были отмечены различия между препаратами: так, потребление донепезила увеличилось на 13,02%, ривастигмина на 93,18%, галантамина на 37,79%, а мемантина на 70,40%. Кроме того, было отмечено, что расходы на лечение увеличились с 11,5 млн евро в 2006 г. до 18,1 млн евро в 2011 г., при этом цены на лекарства оставались стабильными на протяжении всего периода исследования [13].

Как правило, БА на ранних стадиях не диагностируют, т. к. пациенты и родственники не обращают внимания на происходящие изменения, списывая появляющиеся симптомы на возраст. При умеренных и тяжелых стадиях пациенты с БА имеют существенный когнитивный дефицит, но тем не менее состояние таких пациентов можно улучшить, если использовать блокатор глутаматных NMDA-рецепторов мемантин, который в настоящее время одобрен для лечения умеренной и тяжелой стадий БА.

Возбудительный нейротрансмиттер глутамат играет важную роль в работе нервной системы, но его избыток ведет к чрезмерной активации глутаматных рецепторов и может вызывать гибель клеток. Этот процесс, называемый эксайтотоксичностью, отмечается не только при болезни Альцгеймера, но и при других состояниях, например при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе.

Мемантин блокирует эффекты глутамата, редуцируя глутаматергическое перевозбуждение, которое может привести к повреждению нейронов и играть роль в патогенезе БА [14].

Возможно, что терапевтический эффект мемантина связан не только с действием на NMDA-рецепторы, но и влиянием его на высвобождение дофамина в префронтальных отделах коры. Предполагается также, что мемантин оказывает опосредованный эффект в результате взаимодействия глутаматергической медиаторной системы и других медиаторных систем головного мозга.

Мемантин обладает нейропротективным действием. Этот эффект является непосредственным результатом

блокады NMDA-рецепторов, закрытия ионотропных каналов и, соответственно, стабилизации клеточной мембраны, что защищает клетки от гибели. Нейропротективное действие мемантина было доказано на модели церебральной ишемии в эксперименте. Превентивное введение мемантина уменьшало зону ишемической полутени, выраженность церебрального отека, а также уменьшало площадь самого очага ишемии. Сходный результат был получен на других моделях поражения головного мозга. Предполагается, что мемантин может оказывать стимулирующий эффект на синтез ряда нейротрофических факторов, в частности мозгоспецифического нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor), что также приводит к стабилизации нейрональной мембраны и защите клетки от гибели [15].

Терапевтический эффект мемантина обусловлен не только действием на NMDA-рецепторы, но и влиянием на высвобождение дофамина в префронтальных отделах коры

Базовые исследования по изучению мемантина показали его эффективность в отношении функционального, поведенческого и когнитивного дефицита, связанного с БА, а также безопасность применения. Результаты рандомизированных клинических исследований показывают, что мемантин высокоэффективен в улучшении повседневной активности пациентов с БА. У пациентов с БА добавление мемантина к ингибиторам ацетилхолинэстеразы приводит к достоверному улучшению когнитивных функций по сравнению с монотерапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы [16].

ВЛИЯНИЕ МЕМАНТИНА НА КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ

Когнитивный дефицит у пациентов с БА, как уже отмечалось, проявляется прогрессирующей потерей кратковременной памяти, которая преобладает на ранних стадиях БА.

В литературе описывается случай пациента 69 лет с тяжелой формой БА, у которого при лечении мемантином улучшились когнитивные функции [17]. У данного пациента нарушения памяти были столь выражены, что он не узнавал свою дочь и внуков, не помнил, где он жил, и неоднократно просил вернуть его домой, хотя из дома не отлучался. Пациент по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) набирал 14 баллов из 30 возможных, при компьютерной томографии выявлялась атрофия коры головного мозга и расширение боковых желудочков. Пациент ранее получал препараты гинкго билоба без терапевтического эффекта, в постоянном режиме получал аспирин 100 мг в день (последние 7 лет), амлодипин 5 мг в день (последние 2 года) и кветиапин 75 мг в день.

Пациенту был назначен мемантин. Ранее пациент получал ривастигмин (три года назад), но из-за побоч-

ных эффектов был отменен. Когнитивный дефицит немного регрессировал у пациента в течение шести-восьми недель приема мемантина (родственники пациента отметили улучшение уже на пятой неделе от начала лечения): пациент начал узнавать своих дочь и внуков и перестал просить, чтобы его отвезли домой, когда был у себя дома. Важно отметить, что лечение мемантином обычно хорошо переносится, а дозы антипсихотических препаратов могут быть уменьшены [17].

Мемантин в дозе 20 мг в день приводил к значительному улучшению или приостановке снижения познавательных функций у пациентов с БА легкой и умеренной степени тяжести

В исследовании E.R. Peskind и соавт. сообщается, что мемантин в дозе 20 мг в день (начальная доза составляла 5 мг в день, с увеличением на 5 мг еженедельно, до окончательной дозы 20 мг в день) приводил к значительному улучшению или приостановке снижения познавательных функций у пациентов с БА легкой и умеренной степени тяжести [18].

ВЛИЯНИЕ МЕМАНТИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Поведенческие расстройства широко распространены при БА и затрагивают до 90% пациентов. К поведенческим расстройствам относят агитацию и агрессию, психотические расстройства, тревожность. Именно наличие этих расстройств больше затрудняет уход за пациентами с БА, чем наличие когнитивного дефицита. Как правило, для оценки частоты и тяжести поведенческих расстройств при БА используется Нейропсихиатрическая шкала (Neuropsychiatric Inventory (NPI)), по которой пациент может набрать от 0 до 144 баллов (более высокие значения указывают на значительные поведенческие нарушения) [19, 20].

Было показано, что в результате лечения мемантином уменьшается степень агитации/агрессии по сравнению с плацебо по отношению к исходным данным по результатам использования Нейропсихиатрической шкалы ($p < 0,05$) [21].

Было проанализировано три крупных 6-месячных рандомизированных исследования, где оценивался эффект мемантина в терапии возбуждения, агрессии и психозов у пациентов с БА умеренной и выраженной степени тяжести [22]. В качестве ключевой шкалы оценки возбуждения и агрессии была взята Нейропсихиатрическая шкала. При анализе эффективности во всех периодах оценки мемантин демонстрировал достоверное превосходство над плацебо в отношении количества пациентов, достигших выраженного улучшения. К 24-й нед. соотношение пациентов, достигших выраженного улучшения по подшкале возбуждение/агрессия, в группе мемантина и группе плацебо было 61 к 45%. Соответственно, был сде-

лан вывод о том, что мемантин нормализует поведение у пациентов с БА с умеренной и выраженной степенью тяжести.

Несмотря на то что атипичные нейролептики могут быть полезны в лечении некоторых психоневрологических симптомов, связанных с деменцией, их преимущества сомнительны ввиду небезопасности применения и часто связаны с высоким риском прекращения терапии из-за развития побочных эффектов (до 24%). В этом случае мемантин может стать альтернативой в лечении поведенческих расстройств у пациентов с БА [23].

ВЛИЯНИЕ МЕМАНТИНА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

При длительном течении БА отмечается сокращение повседневной активности. Неспособность к самообслуживанию требует от ухаживающих за пациентами лиц огромного количества времени и сил. Мемантин может обеспечить поддержание способности пациентов с умеренной и тяжелой степенью БА продолжать активно участвовать в повседневной деятельности.

В исследовании, в которое было включено 252 пациента с БА, больные были рандомизированы на 2 группы (одна получала мемантин, другая плацебо). Продолжительность исследования составила 28 нед. Основной целью исследования стала оценка динамики состояния больных с точки зрения их способности к самообслуживанию. В результате исследования был сделан вывод, что мемантин повышает способность к самообслуживанию у пациентов с БА средней и тяжелой степени тяжести [24].

При использовании мемантина наблюдается уменьшение времени, которое требуется на уход за пациентом, по сравнению с группой плацебо (средняя разница 51,5 ч/мес, $p = 0,02$) [25].

В результате лечения мемантином уменьшается степень агитации/агрессии по сравнению с плацебо по отношению к исходным данным по результатам использования Нейропсихиатрической шкалы

Если говорить о лекарственных средствах, в состав которых входит мемантин, то хотелось бы отметить препарат Нооджерон фирмы «Тева». Нооджерон выпускается в таблетках по 10 мг. Нооджерон принимают внутрь независимо от приема пищи. Необходимо титровать препарат: в течение первой недели назначают 5 мг утром, на второй неделе суточная доза может составлять 10 мг (по 5 мг 2 раза в сутки), во время третьей недели назначают 10 мг утром и 5 мг вечером, далее доза Нооджерона может составлять 20 мг в сутки, что является и максимальной суточной дозой.

Коррекции дозы у пациентов старше 65 лет не требуется. При применении Нооджерона редко наблюдаются побочные эффекты. В целом препарат хорошо переносится.

Мемантин обладает низким потенциалом при лекарственном взаимодействии, которое не было выявлено у пациентов, получавших препарат совместно с другими препаратами [26]. Это важно, т. к. пожилые люди имеют обычно сопутствующие заболевания, требующие лекарственной коррекции. Следует особо отметить высокий профиль безопасности мемантина, что может оправдать его широкое применение для устранения возбуждения и агрессии при БА наряду с антипсихотическими средствами или в сочетании с нейролептиками.

Было показано, что люди, осуществляющие уход за пациентами с БА, испытывают значительные стрессы и психологические проблемы по сравнению с ухаживаю-

щими за больными с другой нозологией. Терминальные стадии БА являются наиболее сложным и напряженным временем для людей, ухаживающих за больным, поэтому улучшение качества жизни пациентов может облегчить состояние их опекунов. Кроме того, мемантин способен уменьшить зависимость пациента от ухаживающих лиц, тем самым сокращая количество времени, затрачиваемого на уход [27].

В заключение хотелось бы отметить, что мемантин является эффективным, не вызывающим серьезных побочных эффектов препаратом для лечения пациентов с БА, как тех, кто ранее не получал специфическую терапию, так и тех, кто ранее лечился по поводу БА.



Материал подготовлен при поддержке ООО «Тева»



За дополнительной информацией обращаться:
 ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10 корп. 2
 Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru

CNS-NO0neu-ART-180315-MEDIA-1327-170316

ЛИТЕРАТУРА

- De-Paula VI, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*, 2012, 65: 329-52. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14.
- Ashford JW, Schmitt FA, Kumar V. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Psychiatr Ann*, 1998, 26: 262-8.
- Livingston G, Katona C, Roch B et al. A dependency model for patients with Alzheimer's disease: its validation and relationship to the costs of care – the LASER-AD Study. *Curr Med Res Opin*, 2004, S7: 1007-16.
- Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA*, 2002, 287: 2335-8.
- Reisberg B, Burns A, Brodaty H, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease. Report of an International Psychogeriatric Association Special Meeting Work Group under the co-sponsorship of Alzheimer's Disease International, the European Federation of Neurological Societies, the World Health Organization, and the World Psychiatric Association. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9 (Suppl. 1): 11-38.
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, 2003, 60: 1119-22.
- Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*, 1999, 15: 365-75.
- Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.*, 2014, 39(2): 271-82. doi: 10.3233/JAD-130830.
- Abbott A. Dementia: a problem of our age. *Nature*, 2011, 475(7355): 2-4.
- Nicolia V, Lucarelli M, Fuso A. Environment, epigenetics and neurodegeneration: Focus on nutrition in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.*, 2014, Oct. 14. pii: S0531-5565(14)00281-2. doi: 10.1016/j.exger.2014.10.006.
- Williams PT. Lower Risk of Alzheimer's Disease Mortality with Exercise, Statin, and Fruit Intake. *J Alzheimers Dis.*, 2014, Nov. 14 [Epub ahead of print].
- Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctôt KL. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systemic review. *Drugs*, 2011, 71(15): 2031-2065.
- Villanueva G, López de Argumedo M, Elizondo I. Dementia drug consumption in the Basque Country between 2006 and 2011. *Neurologia*, 2014, Nov. 11. pii: S0213-4853(14)00202-3. doi: 10.1016/j.nrl.2014.09.006.
- Shimizu E, Tang YP, Rampon C, Tsien JZ, NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement is a crucial process for memory consolidation. *Science*, 2000, 290: 1170-74.
- Marvanova M, Lakso M, Pirhonen J et al. E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. *Mol. Cel. Neurosci.*, 2001, 18 (3): 247-258.
- Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT. A responder analysis of memantine treatment in patients in Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14: 428-37.
- Blesa R. Clinical Experience of Memantine in Alzheimer's Disease. *European Neurological Review*, 2008, 3(2): 22-27.
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14: 704-15.
- Bullock R. The needs of the caregiver in the long-term treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004, 18: 17-23.
- Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994, 44: 2308-14.
- Gauthier S, Wirth Y, Möbius H-J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005, 20: 459-64.
- Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*, 2008, Mar., 69(3): 341-8.
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1525-38.
- Rive B, Vercelletto M, Damier FD, Cochran J, François C. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, May, 19(5): 458-64.
- Wimo A, Winblad B, Stoffler A et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*, 2003, 21: 327-40.
- Wenk GL, Quack G, Möbius H-J et al. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci*, 2000, 66: 1079-83.
- Tariot PN. Medical management of advanced dementia. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51: 305-13.