

ПРИМЕНЕНИЕ МЕМАНТИНА ГИДРОХЛОРИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ДЕМЕНЦИИ¹

Д. Пенг, Кс. Юан, Р. Зу

*Департамент неврологии Пекинского госпиталя
Министерства здравоохранения Китая*

Во введении к обзору указывается, что мемантин гидрохлорид является препаратом первой линии, одобренным Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера² (БА). С целью анализа имеющихся по этой проблеме публикаций, авторами был проведен скрининг англоязычных статей, индексируемых базой данных PubMed по ключевым словам и их сочетаниям: «memantine» («мемантин») и «Alzheimer's disease(s)» (болезнь Альцгеймера), «glutamatergic» (глутаматергический) и «Alzheimer's disease(s)», «frontotemporal dementia» (фронтотемпоральная деменция), «dementia with Lewy Bodies» (деменция с тельцами Леви), «Parkinson's disease dementia» (деменция при болезни Паркинсона) или «vascular dementia» (сосудистая деменция), опубликованных за период 2007–2012 гг.

Обсуждая особенности функционирования глутаматергической нейромедиаторной системы при различных приводящих к деменции заболеваниях, авторы обращают внимание на ее ключевую роль в процессах обучения и памяти. В этом отношении подчеркивается значение физиологической активации N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов. Отмечается, что в спокойном состоянии пресинаптическая мембрана глутаматных нейронов постоянно и медленно продуцирует глутамат, усиливая фоновый «шум» обучающих сигналов. В тех случаях, когда процесс дезорганизуется, плотность NMDA-рецепторов медленных глутаматных каналов на постсинаптической мембране снижается, ослабляя обучающий сигнал, что ведет к ослаблению длительной потенциации и, как результат, расстройству проведения сигнала запоминания. Медленное высвобождение глутамата пресинаптической мембраной способствует значительному поступлению Ca²⁺ через

NMDA-каналы на постсинаптической мембране, что приводит к внутриклеточному переизбытку кальция и, вследствие этого, к апоптозу.

Авторы отмечают, что мемантин является неконкурентным потенциал-зависимым антагонистом NMDA-рецепторов с умеренной степенью аффинности. Место связывания мемантина находится внутри ионных каналов NMDA-рецепторов и перекрывается с местами связывания эндогенных NMDA-антагонистов Mg²⁺. Удаление мемантина из канала происходит медленнее, чем Mg²⁺, и умеренная интенсивность деполяризации может снять Mg²⁺ «блок», в то время, как для снятия «блока», вызванного мемантином, требуется более устойчивая деполяризация. Свойство мемантина обеспечивать «блок» NMDA ионных каналов и уменьшать ненадлежащее поступление Ca²⁺ при наличии умеренно повышенного уровня глутамата сопровождается предупреждением преходящей физиологической активации, обусловленной высокой концентрацией освобожденного синапсом глутамата. Мемантин уменьшает фоновый «шум» Ca²⁺, проходящего через NMDA-рецепторы при патологических состояниях. Однако в тех случаях, когда уровень глутамата в синаптической щели временно повышается (что требуется для процессов обучения и запоминания), развивающаяся в результате деполяризация постсинаптической мембраны является достаточной для того, чтобы вытеснить мемантин и сделать возможным приток Ca²⁺ как результат более сильной стимуляции. При низком фоновом уровне «шума» могут определяться изменения в постсинаптических сигналах и происходит длительная потенциация, являющаяся на синаптическом уровне фундаментальным процессом для обучения и запоминания. Имея в виду данный механизм действия, мемантин может корректировать расстройство проведения глутаматного сигнала и оказывать симптоматический лечебный эффект на различные подтипы деменции [3].

Авторы подчеркивают, что мемантин также может оказывать потенциальный нейропротективный эффект при нейродегенеративных заболева-

¹ Расширенный реферат статьи Peng D., Yuan X., Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes // J. Clin. Neurosci. 2013. Vol. 20. P. 1482–1485.

² В России официальными показаниями для применения препарата является деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести

ниях [7]. Чрезмерный приток в клетки кальция рассматривается как ранняя ключевая «ступенька» к глутаматной эксайтотоксичности, которая имеет место при многих нейродегенеративных заболеваниях. Мемантин связывается с NMDA рецепторами, блокирует NMDA каналы и уменьшает приток Ca^{2+} и апоптоз, тем самым ингибируя цитотоксичность, индуцированную возбуждающими аминокислотами.

В клинической части обзора приводится ссылка на руководство Европейской федерации неврологических обществ по диагностике и лечению болезни Альцгеймера [5], в котором отмечается, что эффективность терапии мемантином в этих случаях имеет наиболее высокий уровень доказательности (уровень А). Авторы указывают, что преимущества препарата в отношении влияния на когнитивные и некогнитивные симптомы достаточно очевидны. Мемантин обнаруживает положительное влияние на когнитивные расстройства различной тяжести и активность в повседневной жизни при улучшении общего состояния больных. Имеются данные в отношении редукции у пациентов возбуждения и бреда (уровень доказательности В).

Ссылаясь на руководство Американской психиатрической ассоциации [2], авторы отмечают эффективность мемантина в случаях умеренной – тяжелой симптоматики при болезни Альцгеймера, что подтверждено рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями. Кроме того, подчеркивается, что мета-анализы рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований [2, 4] продемонстрировали статистически значимое улучшение когнитивной функции при применении мемантина по сравнению с плацебо при легкой – умеренной выраженности нарушений, что позволило расширить показания для использования препарата, включив в них случаи заболевания с легкой степенью выраженности симптоматики. Кроме того, указывается, что комбинация мемантина и донепезила более эффективна, чем использование донепезила в качестве монотерапии [2].

Имеются данные, что мемантин может уменьшать накопление р-тау протеина у пациентов с болезнью Альцгеймера, а также, вероятно, редуцировать патологические изменения, связанные с р-тау протеином при фронтотемпоральной деменции [6]. Авторы ссылаются на ряд исследований, в которых было показано, что при применении мемантина у больных с фронтотемпоральной деменцией статистически значимо улучшаются показатели по нейропсихиатрическому опроснику (Neuropsychiatric Inventory), в част-

ности, отмечается уменьшение безразличия, возбуждения и тревоги.

В обзоре клинических исследований больных, страдающих деменцией с тельцами Леви [1], был продемонстрирован положительный эффект мемантина, проявляющийся в улучшении когнитивной и общей функциональности пациентов, а также в редукции психопатологической симптоматики (в этом отношении различий в эффективности при сравнении с рисперидоном и циталопрамом выявлено не было).

В ряде исследований [1] показано существенное улучшение когнитивной функции, сна, возможностей повседневной деятельности и общей функциональности у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, получающих мемантин (при сравнении с плацебо). При этом, в тех случаях, когда значимого улучшения когнитивной функции у пациентов с болезнью Паркинсона не наблюдалось, после отмены мемантина имело место прогрессирование когнитивных нарушений [8].

В руководстве Европейской федерации неврологических обществ (2012) [5] цитируется рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, проспективное исследование 166 больных (51% с сосудистой деменцией и 49% с болезнью Альцгеймера), в котором было продемонстрировано значительное улучшение когнитивной и повседневной функциональности у пациентов с обоими диагнозами. В руководстве рабочей группы Американской психиатрической ассоциации (2007) [2] отмечалось, что в двух 6-месячных исследованиях пациентов с легкой или умеренной сосудистой деменцией (n=579 и n=321) когнитивная функция и поведение больных значительно улучшились при использовании мемантина по сравнению с плацебо при отсутствии статистически значимых изменений в функционировании и по шкале общего впечатления.

В заключении авторы указывают, что в настоящее время имеются убедительные данные, доказывающие роль нарушений в глутаматергической нейромедиаторной системе при различных вариантах деменции. Мемантин позволяет уменьшить когнитивный дефицит, связанный с глутаматными нарушениями, и оказывает нейропротективное действие. При этом рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют эффективность препарата при различных подтипах деменции. По мнению авторов, когда вариант деменции не может быть достоверно идентифицирован или в случаях отсутствия очевидной терапевтической стратегии, мемантин, имея в виду его широкий спектр действия, может оказаться простым и надежным выбором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aarsland D., Ballard C., Rongve A. et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012. Vol. 12. P. 492–501.
2. APA Work Group on Alzheimer's disease and other dementias (Rabins P.V., Blacker D. et al.). American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition // *Am. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 164. P. 5–156.
3. Francis P.T. Altered glutamate neurotransmission and behaviour in dementia: evidence from studies of memantine // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 2. P. 77–82.
4. Herrmann N., Li A., Lanctot K. Memantine in dementia: a review of

- the current evidence // Expert Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12. P. 787–800.
5. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. P. 1236–1248.
 6. Kerchner G.A., Tartaglia M.C., Boxer A. Abhorring the vacuum: use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia // Expert. Rev. Neurother. 2011. Vol. 11. P. 709–717.
 7. Kutzing M.K., Luo V., Firestein B.L. Protection from glutamate-induced excitotoxicity by memantine // Ann. Biomed. Eng. 2012. Vol. 40. P. 1170–1181.
 8. Leroi I., Overshott R., Byrne E.J. et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease // Mov. Disord. 2009. Vol. 24. P. 1217–1221.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕМАНТИНА ГИДРОХЛОРИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ДЕМЕНЦИИ

Д. Пенг, Кс. Юан, Р. Зу

Мемантин гидрохлорид является препаратом первой линии, одобренным Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера (БА). Мы осуществили обзор литературы, чтобы определить изменения в центральной глутаматергической нейротрансмиттерной системе при различных подтипах деменции и имеющиеся клинические аргументы для использования мемантина при различных подтипах деменции. Выводы

из обзора свидетельствуют, что мемантин может являться эффективной терапевтической опцией при лечении БА, фронтотемпоральной деменции, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и сосудистой деменции. В случаях, когда подтип деменции не может быть наверняка определен или при отсутствии очевидной терапевтической стратегии, мемантин может являться простым и надежным выбором.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, подтипы деменции, мемантин.

MEMANTINE HYDROCHLORIDE IN THE TREATMENT OF DEMENTIA SUBTYPES

D. Peng, X. Yuan, R. Zhu

Memantine hydrochloride is a first-line therapeutic drug approved by the US Food and Drug Administration for the management of moderate to severe Alzheimer's disease (AD). We conducted a review of the literature to determine the changes to the central glutamatergic neurotransmitter system in dementia subtypes and the available clinical evidence regarding the use of memantine in the treatment of different dementia subtypes. We conclude from our review that memantine may be an effective therapeutic option

in managing AD, frontotemporal dementia, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and vascular dementia. When a diagnosis of the dementia subtype cannot be clearly identified or when there is no clear therapeutic option, memantine may be simple and safe.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, dementia subtypes, Memantine.

Автор для переписки:

D. Peng – e-mail address: pengdantao@medmail.com.cn