

# Мемантин как препарат для базисной терапии деменции

О.С. Левин

Деменция – приобретенное снижение интеллекта, возникающее в результате органических поражений головного мозга и нарушающее социальную адаптацию больного, т.е. делающее его неспособным к профессиональной деятельности и/или ограничивающее возможности его самообслуживания и нарушающее его бытовую независимость. Деменция выявляется у 5–8% пожилых лиц, причем с увеличением возраста на каждые 10 лет риск развития деменции удваивается. В связи с увеличением доли пожилых в обществе проблема деменции приобретает всё более актуальное звучание, становясь одной из основных проблем текущего столетия – “болезнью века” или даже “эпидемией века”, так как сопровождается резким усилением бремени на лиц, ухаживающих за пациентами, и на общество в целом [1, 2, 6]. В то же время современные методы лечения деменции при условии их адекватного применения способны не только облегчить жизнь пациентам и их родственникам, но и снизить социально-экономическое бремя для общества.

## Понятие базисной терапии деменции

До недавнего времени лекарственная терапия деменции сводилась на ранней стадии к назначению повторных курсов ноотропных и вазоактивных средств с весьма сомнительной эффективностью, а на поздней стадии – к применению психотропных средств, прежде всего нейролепти-

ков, которые ослабляли остроту поведенческих нарушений, но не оказывали положительного влияния на долгосрочный прогноз. Появление современных возможностей лечения и предупреждения деменции позволяет сформулировать понятие ее базисной терапии.

Под базисной терапией следует понимать методы лечения, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения мозга и/или обеспечивающие длительную стабилизацию или по меньшей мере замедление снижения психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса. В конечном счете это позволяет более длительно поддерживать бытовую независимость больного и отсрочить момент развития его беспомощности, развитие поздних поведенческих нарушений и госпитализацию в психиатрические учреждения, снизить нагрузку по уходу для родственников и социальных служб.

## Нозоспецифичность базисной терапии

Базисная терапия зависит от этиологии заболевания. Ее возможности наиболее значительны при потенциально обратимых деменциях. Удаление опухоли или гематомы, шунтирующая операция при гидроцефалии, восполнение дефицита витаминов, заместительная терапия при гипотиреозе, иммунотропная терапия при аутоиммунных заболеваниях и антибактериальная терапия при инфекциях могут со временем приводить к значительному или полному регрессу когнитивных нарушений.

При сосудистой деменции или смешанной деменции с сосудистым компонентом базисная терапия вклю-

чает как можно более раннюю адекватную коррекцию сосудистых факторов риска, в том числе гипотензивную терапию (прежде всего с помощью торможения активности ренин-ангиотензиновой системы), лечение гиперлипидемии (с помощью статинов), коррекцию гипергомоцистеинемии и сахарного диабета, отказ от курения и т.д., предупреждение повторных ишемических эпизодов путем длительного приема антиагрегантов (прежде всего малых доз аспирина) [2, 3].

## Применение антидементных средств в качестве базисной терапии деменций

При деменциях различной этиологии (болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви) в качестве базисной терапии можно рассматривать и применение современных антидементных средств, прежде всего ингибиторов холинэстеразы и мемантина. Какие же критерии позволяют отнести тот или иной препарат, улучшающий когнитивные функции, к средствам базисной терапии деменции?

Во-первых, эффективность препарата должна быть показана в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях продолжительностью не менее 6 мес. Во-вторых, эффект препарата должен быть клинически значимым. Это означает, что положительный эффект препарата должен проявиться не только улучшением когнитивных функций (при нейропсихологическом тестировании), но также в функциональной сфере (увеличение повседневной активности и бытовой независимости) и поведенческой сфере (уменьшение выраженности

**Олег Семенович Левин** – профессор, кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования.

нейропсихиатрических расстройств). Итогом должна стать более высокая (по сравнению с плацебо) оценка общего состояния пациента (по шкале общего клинического впечатления). В-третьих, эффект препарата должен быть стойким и проявляться не только по данным 6-месячного исследования, но и, желательно, в более долгосрочной перспективе. В условиях прогрессирующего заболевания положительный эффект может заключаться не только в стойком улучшении состояния пациента, но также в стабилизации и замедлении прогрессирования заболевания, более длительном сохранении остаточной бытовой независимости, предупреждении развития новых поведенческих осложнений, снижении потребности в госпитализации, откладывании момента помещения пациента в учреждение по уходу. В-четвертых, стойкость клинического эффекта должна предопределяться не только чисто симптоматическим, но и патогенетическим действием, включающим также возможность нейропротекторного эффекта.

Указанным критериям несомненно отвечает мемантин (Акатинол Мемантин), введение которого в клиническую практику существенно расширило возможности лечения деменции.

## Эффективность мемантина с точки зрения доказательной медицины

К настоящему времени опубликованы результаты целого ряда 6-месячных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, оценивающих эффективность мемантина при болезни Альцгеймера (БА) на различных стадиях и сосудистой деменции (таблица) [1, 12, 13, 20, 24, 25, 33, 35, 38].

У больных с БА проведено как минимум 6 плацебоконтролируемых исследований продолжительностью около 6 мес [38], в том числе 3 – у больных с умеренной и тяжелой БА и 3 – у пациентов с легкой и умеренной БА. У больных с умеренной и тяжелой деменцией отмечено не только достоверное улучшение когнитивного и функционального статуса и повседневной активности (по данным шкал SIB и ADCS-ADL), но и уменьшение поведенческих нарушений (по данным шкалы NPI) и улучшение общей оценки состояния. Таким образом, мемантин явился первым препаратом, эффективность которого была показана у больных с тяжелой деменцией (оценкой по MMSE ниже 10 баллов) [1, 8, 9, 14, 35, 38].

У больных с более ранней стадией БА (оценка по MMSE 10–22 балла) также отмечено достоверное улучшение когнитивных функций (среднее снижение оценки по шкале ADAS-Cog составило 1,5 балла), которые к концу 6-го месяца оказались выше исходного уровня, а также улучшение общего состояния и поведения, но не функционального статуса, который исходно был нарушен в меньшей степени. Таким образом, показано, что мемантин оказывает положительное действие на протяжении всего течения БА [25].

При сосудистой деменции проведено достаточное число длительных плацебоконтролируемых исследований (исследование MMM-300 проведено во Франции и включало более 300 пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией, исследование MMM-500 проведено в Великобритании и включало более 500 пациентов) [22, 37]. В обоих исследованиях отмечено улучшение когнитивных функций (по данным оценки ADAS-Cog и MMSE). Более значительный эффект мемантина отмечен в исходно более тяжелых случаях: если у пациентов с исходной оценкой по MMSE более 20 баллов показатель увеличивался в среднем на 1,5 балла, а при исходной оценке от 15 до 19 баллов – примерно

Основные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования мемантина при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции

| Исследование                          | Показание                            | Численность пациентов | Особенности дизайна                                                                                                                                                  | Основные результаты                                                                                                        |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MRZ-9605<br>Reisberg et al.<br>(2003) | Умеренная/тяжелая БА                 | 252                   | Длительность – 28 нед. Включены амбулаторные пациенты с оценкой по MMSE 3–14 баллов (в среднем 7,9 балла). Доза – 20 мг/сут.                                         | Когнитивные функции +<br>Функциональная сфера +<br>Откладывание институализации +<br>Нагрузка по уходу +                   |
| MD-02<br>Tariot et al.<br>(2004)      | Умеренная/тяжелая БА                 | 403                   | Длительность – 24 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 5–14 баллов (в среднем 10 баллов). Мемантин в дозе 20 мг/сут был добавлен к стабильной дозе донепезила. | Когнитивные функции +<br>Функциональная сфера +<br>Поведенческие нарушения +<br>Общее состояние +<br>Потребность в уходе + |
| MD-12<br>Peskind et al.<br>(2006)     | Легкая/умеренная БА                  | 403                   | Длительность – 24 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 10–22 балла (в среднем 17,3 балла). Доза – 20 мг/сут.                                                   | Когнитивные функции +<br>Поведенческие нарушения +<br>Общее состояние +                                                    |
| MMM-300<br>Orgogozo et al.<br>(2002)  | Легкая/умеренная сосудистая деменция | 321                   | Длительность – 28 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 10–20 баллов. Доза – 20 мг/сут.                                                                         | Когнитивные функции +<br>Функциональная сфера ±<br>Общее состояние ±                                                       |
| MMM-500<br>Wilcock et al.<br>(2002)   | Легкая/умеренная сосудистая деменция | 548                   | Длительность – 28 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 10–22 балла.                                                                                            | Когнитивные функции +<br>Более значительное улучшение у пациентов с поражением мелких сосудов.                             |

на 2 балла, то у пациентов с оценкой по MMSE менее 15 баллов показатель увеличился в среднем на 3 балла. Кроме того, было показано, что эффект мемантина выше при наличии признаков поражения мелких артерий (по данным КТ и МРТ), а не при территориальных корковых инфарктах, отражающих поражение более крупных мозговых сосудов. Подобный результат частично можно объяснить тем обстоятельством, что в группе пациентов, принимавших плацебо и имевших признаки поражения мелких мозговых сосудов, в ходе исследования отмечалось прогрессирующее снижение когнитивных функций, тогда как состояние пациентов с поражением крупных сосудов, принимавших плацебо, в течение 28 нед исследования оставалось стабильным [37].

В открытых исследованиях показана эффективность мемантина при деменции с тельцами Леви, ВИЧ-энцефалопатии, постинсультной деменции, алкогольной деменции и корсаковском амнестическом синдроме, черепно-мозговой травме [2–5, 21].

## Клиническая значимость эффекта мемантина

В клинических исследованиях показано, что мемантин не только улучшает выполнение нейропсихологических тестов, но также замедляет нарастание функционального дефицита и поведенческих нарушений, улучшает общее состояние пациентов (в сравнении с плацебо). Препарат повышает собранность и степень бытовой независимости больных, снижает потребность в уходе [1, 14]. Показано, что на фоне приема мемантина улучшается способность больных с умеренной и тяжелой БА самостоятельно вставать, двигаться, умываться, принимать душ или ванну, одеваться, пользоваться туалетом, убирать стол, вести беседу, пользоваться телефоном. Положительный эффект в функциональной сфере лишь частично зависел от улучшения когнитивных функций, что может свидетельствовать о различии в их субстратах при БА. Ухаживающие лица были вынуждены проводить с

больными умеренной и тяжелой БА, принимавшими плацебо, на 52 ч в месяц больше, чем с больными, принимавшими мемантин [14, 26, 38].

У больных с поздней стадией БА именно поведенческие нарушения, выявляющиеся почти у 80% больных, являются зачастую основным фактором, затрудняющим уход за пациентом [11, 16]. Особенно это относится к таким расстройствам, как возбуждение, блуждания, агрессия, бред. Выраженность поведенческих нарушений при БА обычно слабо коррелирует с уровнем когнитивных нарушений, но связана с уровнем повседневной активности и общей оценкой состояния пациентов, что может отражать их зависимость от нарушения лобных функций [11].

В контролируемых исследованиях показано, что мемантин уменьшает выраженность поведенческих нарушений, прежде всего возбуждения и агрессии, а также нарушения пищевого поведения, раздражительности, эмоциональной лабильности и бреда, снижая таким образом потребность в нейролептиках, применение которых может быть сопряжено с ухудшением долгосрочного прогноза [10, 14, 16]. Важно отметить, что при уменьшении поведенческих нарушений существенно ослабляется дистресс ухаживающих лиц. Проведенное нами исследование эффективности мемантина у больных деменцией с тельцами Леви показало, что препарат уменьшает выраженность психических флуктуаций, не провоцируя эпизодов спутанности и галлюциноза [4].

Эффективность препарата у разных больных не одинакова. Клинический эффект, касающийся того или иного типа расстройств, может отмечаться более чем у 70% пациентов с БА [38]. По данным Тоско et al. (2007), проанализировавших результаты исследования Reisberg et al. (2003), улучшение когнитивных функций любой степени (по данным шкалы SIB) отмечено, по результатам 3-месячного лечения, у 55% больных с умеренной и тяжелой БА, выраженное улучшение – у 39%, значительное (“драма-

тическое”) улучшение – у 13%. По результатам 6-месячного лечения показатели снизились до 37, 19 и 10% соответственно [34].

Анализ динамики отдельных когнитивных функций в процессе контролируемых исследований показывает, что наибольшее улучшение отмечается в тестах, оценивающих ориентацию, понимание обращенной речи, а также конструктивные праксис и зрительно-пространственные функции. Таким образом, эффект мемантина проявляется в улучшении способности пациентов к коммуникации и взаимодействию с окружающими [18, 26, 34]. Предполагается, что первично мемантин может преимущественно действовать на внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей, тогда как улучшение речевых функций, ориентации, памяти, зрительно-пространственных функций может быть вторичным [3, 23, 28].

Таким образом, мемантин может влиять на весь спектр клинических проявлений деменции, включающий когнитивные, функциональные и поведенческие нарушения, а также улучшать общую оценку состояния пациента.

## Долгосрочность клинического эффекта мемантина и способность предупреждать клиническое ухудшение

Хотя первоначально достигнутый эффект в условиях прогрессирующего заболевания может со временем истощаться, в ряде исследований показано, что у значительной части больных он сохраняется на протяжении достаточно длительного времени. В уже упоминавшемся исследовании Reisberg et al. (2003) к концу 6-го месяца исследования лишь одного пациента пришлось помещать в специализированное учреждение по уходу (в группе, принимавшей плацебо, таковых было в 5 раз больше) [26].

Открытая продолженная 24-недельная фаза исследования Reisberg et al. продемонстрировала, что до-

стигнутый в первые 6 мес уровень эффективности (в виде замедления нарастания когнитивных и функциональных нарушений) в целом сохраняется в течение последующего полугодия. Назначение мемантина пациентам, ранее принимавшим плацебо, также привело к замедлению нарастания симптомов; вместе с тем по уровню когнитивных и функциональных нарушений пациенты, ранее принимавшие плацебо, приблизились к уровню пациентов, первоначально принимавших мемантин, но не достигли его, что подчеркивает важность раннего назначения базисной терапии немедленно после установления диагноза деменции [27]. Cummings et al. (2006), оценивая стабильность действия мемантина на поведенческие нарушения, показали, что у 84% пациентов с уменьшением поведенческих нарушений на 12-й неделе лечения улучшение сохранялось и на 24-й неделе лечения [11].

Stoffler et al. (2005), анализирувавшие результаты открытой продолженной фазы исследования эффективности мемантина при сосудистой деменции, также пришли к выводу о сохранении благоприятного влияния препарата на когнитивные функции в течение всего года исследования: скорость когнитивного снижения на фоне приема мемантина была ниже, чем аналогичный показатель у тех больных, которые в слепой фазе исследования принимали плацебо. Кроме того, было отмечено, что отсроченное назначение мемантина пациентам, первоначально принимавшим плацебо, хотя и приводит к улучшению, но не позволяет им достичь уровня пациентов, принимавших мемантин с самого начала [32].

Анализируя результаты 3-летней продолженной открытой фазы двух клинических испытаний мемантина у больных с умеренной и тяжелой БА, Aupperle et al. (2007) пришли к выводу, что на фоне длительной терапии мемантином происходит почти 2-кратное замедление нарастания когнитивных нарушений. Действительно, за этот период у пациентов, принимавших мемантин, произошло изменение

оценки по SIB на 30%; у нелеченных пациентов, если бы сохранилась тенденция, отмеченная в первой (закрытой) фазе исследования, динамика оценки по SIB за этот период (по сравнению с исходным уровнем) должна была составить 60%. Одновременно отмечено замедление прогрессирования функциональных нарушений, оцениваемых с помощью ADCS-ADL [7].

Wilkinson и Andersen (2007), проведя метаанализ шести 6-месячных исследований мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой БА, показали, что на фоне приема мемантина клиническое ухудшение отмечается достоверно реже, чем на фоне приема плацебо (18 vs 28%). Почти в 2 раза реже (11 vs 21%) встречалось и выраженное клиническое ухудшение, которое определялось по шкалам, оценивающим когнитивные функции (ADAS-Cog – увеличение оценки  $\geq 4$  баллов и SIB –  $\geq 5$  баллов), общее впечатление (CIBIC-plus) и повседневную активность (ADCS-ADL) [36]. Gauthier et al. (2005), проведя анализ поведенческих нарушений по результатам двух исследований у больных с умеренной и тяжелой БА, показали, что на фоне приема мемантина снижается риск развития эпизодов возбуждения и агрессии [17]. Стабилизация состояния пациентов на более или менее длительный срок может рассматриваться как весьма желательный результат лечения прогрессирующего заболевания, так как позволяет ухаживающим лицам приспособиться к определенной ситуации, ослабить их дистресс, отложить момент, когда пациента приходится помещать в учреждение по уходу.

Возможность длительного приема препарата предопределяется его удивительно хорошей переносимостью, которая проявляется даже у наиболее сложной для лечения категории пациентов – с тяжелой БА. Обзор трех 6-месячных плацебоконтролируемых исследований у пациентов с умеренной и тяжелой БА показал, что в целом частота и профиль побочных эффектов при приеме мемантина соответствуют таковым при приеме плацебо [12]. В отдельных исследованиях по-

казана несколько более высокая частота галлюцинаций, спутанности сознания, головной боли и артериальной гипертензии. Однако совместный анализ данных всех трех исследований показал, что частота ни одного побочного эффекта, наблюдавшегося на фоне приема мемантина более чем у 5% больных, не превышала в 2 раза аналогичный показатель в группе, принимавшей плацебо. Более того, выход из исследования вследствие побочных эффектов на фоне приема мемантина отмечался достоверно реже, чем на фоне приема плацебо, а частота возбуждения на фоне приема мемантина была почти в 2 раза ниже, чем в группе плацебо. Это контрастирует с результатами оценки ингибитора холинэстеразы донепезила, также применявшегося у больных с умеренной и тяжелой БА. Донепезилу была свойственна более высокая по сравнению с плацебо частота побочных эффектов (особенно связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта), а также более высокая частота отмены препарата из-за побочных эффектов [12]. Хорошая переносимость мемантина сохранялась на протяжении по меньшей мере 3 лет наблюдения [7].

## Механизмы действия мемантина

Мемантин является селективным блокатором NMDA-глутаматных рецепторов, и механизм его действия в первую очередь может быть связан с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге [23]. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор в головном мозге, широко представленный в неокортексе и гиппокампе. В норме при активации пресинаптического нейрона высвобождающийся в синаптическую щель глутамат связывается с NMDA-рецептором, что открывает катионный канал, который в покое закрыт ионами магния. Открытие канала приводит к поступлению кальция внутрь нейронов [31].

Хотя методы нейровизуализации свидетельствуют о снижении уровня глутамата в мозге при БА, локальная дисрегуляция глутамата может способствовать его нейротоксическому эффекту. Накопление глутамата в синапсах вследствие нарушения обратного захвата пресинаптическими нейронами либо нарушения его захвата глиальными клетками приводит к постоянной фоновой низкоуровневой (“шумовой”) активации нейронов. На фоне относительно высокого уровня шума утрачивается способность выделять физиологические сигналы, приходящие к синапсу (низкое соотношение сигнала и шумового фона), что может нарушать когнитивные процессы. Хроническая парциальная деполяризация мембраны, вызванная аномальным накоплением глутамата в синапсе, устраняет магний из ионного канала, открывая дорогу для притока кальция в клетку [28].

Хроническое избыточное поступление кальция в клетки нарушает метаболизм, инициируя процессы нейродегенерации, повреждение синапсов и дендритов, некроз и апоптоз с последующей клеточной гибелью. Таким образом, избыточная стимуляция NMDA-рецепторов, особенно в условиях дефицита энергии (например, вызванного ишемией), приводит к эксайтотоксичности и нарушению процессов долговременной потенциации, лежащих в основе памяти и обучения. Об участии подобного рода механизмов в патогенезе БА свидетельствует, например, обнаружение низкого уровня обратного захвата глутамата в лобной и височной коре, снижение уровня синаптофизина (гликопротеина мембраны синаптических пузырьков) и VGluT1 (белка синаптических пузырьков). Относительный избыток глутамата может быть связан и с интернализацией (эндоцитозом) NMDA-рецепторов, которая стимулируется  $\beta$ -амилоидом [8, 28, 31].

Мемантин, являясь неконкурентным низкоаффинным потенциал-зависимым антагонистом NMDA-рецепторов, блокирует катионный канал в состоянии покоя, но при полной депо-

ляризации мембраны мемантин удаляется из канала, что обеспечивает нормальную синаптическую передачу, восстанавливая соотношение сигнала и шумового фона. Блокируя внутриклеточный ток кальция, мемантин может оказывать нейропротекторный эффект [28].

Нейропротекторный потенциал мемантина показан в ряде преclinical исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*. Предотвращение гибели клеток, вызванной токсическим действием избытка глутамата, показано на культурах корковых, мозжечковых, мезэнцефальных и гиппокампальных нейронов. Способность мемантина предупреждать гибель клеток продемонстрирована и на экспериментальных моделях БА. В ряде экспериментальных работ показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но также с токсическим действием  $\beta$ -амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалительным процессом.

Более того, на клеточных культурах показано, что нейропротекторный потенциал мемантина может быть связан со способностью мемантина уменьшать аномальное гиперфосфорилирование  $\tau$ -протеина и за счет этого образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. Возможно, этот механизм не связан с глутаматергическим действием препарата. Мемантин может уменьшать фосфорилирование  $\tau$ -протеина за счет восстановления активности протеинфосфатазы 2A (PP2A) либо подавления активности киназы гликогенсинтетазы-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ). Показано, что мемантин повышает долю инактивированной фосфорилированной формы GSK-3 $\beta$  – фермента, предположительно играющего основную роль в аномальном фосфорилировании  $\tau$ -протеина. Снижение уровня фосфорилированного  $\tau$ -протеина в цереброспинальной жидкости отмечено на фоне

лечения мемантином у пациентов с БА. Замедление дегенеративного процесса с образованием нейрофибриллярных клубочков в нейронах лобной и поясной коры может объяснить благоприятное влияние мемантина на такие поведенческие нарушения, как агрессия и возбуждение. Способность тормозить образование нейрофибриллярных клубочков может быть полезной не только при БА, но и при других таупатиях (например, некоторых формах лобно-височной деменции, прогрессирующем надъядерном параличе, кортикобазальной дегенерации и т.д.) [19].

Нейропротекторный потенциал подтверждается замедлением скорости развития церебральной атрофии на фоне приема мемантина у больных с БА по данным MPT-морфометрии в динамике. Schmidt et al. (2007) показали, что на фоне приема мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа. Тем не менее нейропротекторный потенциал предстоит доказать и в тщательно спланированных клинических испытаниях [30].

## Возможность комбинации мемантина и ингибиторов холинэстеразы

В исследовании Tariot et al. (2004) добавление мемантина к стабильной дозе ингибитора холинэстеразы донепезила привело к существенному улучшению когнитивных функций с последующей стабилизацией, тогда как состояние пациентов, принимавших только донепезил, продолжало ухудшаться [33]. Помимо улучшения когнитивных функций, при добавлении мемантина к стабильной дозе донепезила отмечено замедление нарастания функционального дефекта, а также достоверное уменьшение выраженности (по сравнению с плацебо) возбуждения и агрессии, в меньшей степени – аффективных нарушений (депрессии, тревоги, раздражительности, лабильности, нарушения поведения в ночное время), нарушений пищевого поведения, отсутствия нарастания (в отличие от группы плацебо) психотических нарушений (бредов, галлюцинаций).

По данным Wilkinson и Andersen (2007), мемантин почти в 2 раза (по сравнению с плацебо) уменьшал вероятность выраженного клинического ухудшения у пациентов с умеренной и тяжелой БА – независимо от того, принимали они ингибитор холинэстеразы или нет; это свидетельствует по меньшей мере о возможности аддитивного эффекта ингибитора холинэстеразы и мемантина [37].

Взаимодействие холинергической и глутаматергической систем в мозге имеет сложный характер. Известно, что активация никотиновых холинорецепторов  $\alpha 7$  на пресинаптических глутаматергических нейронах усиливает высвобождение глутамата и, таким образом, активацию NMDA-рецепторов. Итак, ингибиторы холинэстеразы могут усиливать глутаматергическую активность, тогда как мемантин блокирует ее. Тем не менее оба типа препаратов могут с разных сторон способствовать одному результату – повышению уровня сигнал/шум (ингибитор холинэстеразы может усиливать сигнал, способствуя усилению выброса глутамата, а мемантин – уменьшать уровень шума). Кроме того, мемантин может блокировать  $\alpha 7$ -никотиновые холинорецепторы, однако имеет ли это клиническое значение, остается неясным [28].

В любом случае показано, что у пациентов, принимавших мемантин, отмечен более низкий уровень холинергических побочных эффектов, свойственных ингибиторам холинэстеразы, особенно связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта (такие как диарея и недержание кала), что может быть связано со способностью мемантина блокировать 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы. Таким образом, переносимость комбинации мемантина с ингибитором холинэстеразы может быть выше, чем переносимость одного ингибитора холинэстеразы [28, 33].

В то же время начинать лечение сразу с комбинации двух препаратов нерационально. Первоначально следует убедиться, что препарат, назначенный первым, оказывает клинически значимый эффект. В отсутствие

эффекта от адекватной дозы препарата он должен быть заменен. Если эффект проявляется, но оказывается ниже ожидаемого или со временем истощается, к нему может быть добавлен препарат другой группы. Так, при недостаточной или снижающейся эффективности ингибитора холинэстеразы к нему можно подключить мемантин. И наоборот, при недостаточной эффективности монотерапии мемантином к нему может быть добавлен ингибитор холинэстеразы (например, ривастигмин или галантамин) [29].

### Некоторые особенности практического применения мемантина

Таким образом, долгосрочный эффект в сочетании с низкой частотой побочных явлений позволяет использовать мемантин в качестве препарата для базисной терапии при БА и сосудистой деменции. К сожалению, ни один из антидементных препаратов, применяемых для базисной терапии деменции, не дает гарантированного результата. Вывод об эффективности мемантина и необходимости его длительного приема может быть сделан лишь после пробной терапии, которая должна продолжаться не менее 3 мес. Оценка эффективности препарата должна учитывать динамику когнитивных, функциональных и поведенческих нарушений.

Стандартное титрование дозы мемантина проводится в течение 3 нед и предполагает первоначальное назначение 5 мг утром, через неделю дозу увеличивают до 5 мг 2 раза в день, еще через неделю рекомендуют прием 10 мг утром и 5 мг днем или вечером и еще через неделю доводят дозу до средней эффективной – 10 мг 2 раза в день. В последующем, обычно не ранее нескольких месяцев в связи с нарастанием симптомов, доза препарата может быть увеличена до 30 мг/сут. Наряду с этой схемой может применяться схема с более быстрым титрованием дозы (особенно при легкой и умеренной деменции). Согласно этой схеме, начальной является доза 10 мг, а спустя 2 нед дозу увеличивают до 20 мг/сут [24].

В связи с длительным периодом полужизни (60–80 ч), 100% биодоступностью, быстротой пересечения гематоэнцефалического барьера препарат может быть назначен 1 раз в день. Недавнее исследование Petersen (2007) показало, что однократный прием мемантина в течение дня по эффективности и безопасности не уступает его дробному приему, но сопряжен с более высокой комплаентностью [24]. Следует подчеркнуть, что прием пищи не влияет на всасывание препарата. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости препарата лечение им целесообразно продолжать как можно более длительное время.

### Список литературы

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М., 2003.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера. М., 2002.
3. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М., 2005.
4. Левин О.С. Деменция с тельцами Леви. М., 2006.
5. Одинак М.М. и др. // Неврол. журн. 2005. № 6. С. 32.
6. Яхно Н.Н. // Достижения в нейрогерииатрии. М., 1995. С. 9–27.
7. Aupperle P.M. et al. // Eur. J. Neurol. 2007. V. 14. Suppl. 1. P. 1097.
8. Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease / Ed. by Gauthier S. L., 2007.
9. Cummings J.L. et al. // Amer. Fam. Physician. 2002. V. 65. P. 2525.
10. Cummings J.L. // Neurology. 2005. V. 65. Suppl. 3. P. S18.
11. Cummings J.L. et al. // Neurology. 2006. V. 67. P. 57.
12. Cummings J.L. et al. // Eur. J. Neurol. 2007. V. 14. Suppl. 1. P. 1090.
13. Doody R.S. et al. // Neurology. 2001. V. 56. P. 1154.
14. Doody R.S. et al. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004. V. 18. P. 227.
15. Farlow M.R., Cummings J.L. // Amer. J. Med. 2007. V. 120. P. 388.
16. Francis P.T. // Eur. J. Neurol. 2007. V. 14. Suppl. 1. P. 2098.
17. Gauthier S. et al. // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2005. V. 20. P. 459.
18. Graham S. et al. // Eur. J. Neurol. 2007. V. 14. Suppl. 1. P. 1096.
19. Li L. et al. // FEBS Letters. 2004. V. 566. P. 261.
20. Lyketos C.G. et al. // Amer. J. Geriatr. Psychiatry. 2006. V. 14. P. 561.
21. Mendez M.F., Cummings J. Dementia. Philadelphia, 2003.

22. Orgogozo J.M. et al. // Stroke. 2002. V. 33. P. 1834.
23. Parsons C.G. et al. // Neuropharmacology. 1999. V. 38. P. 735.
24. Petersen K.A. // Eur. J. Neurol. 2007. V. 14. Suppl. 1. P. 1107.
25. Peskind E.R. et al. // Amer. J. Geriatr. Psychiatry. 2006. V. 14. P. 704.
26. Reisberg B. et al. // N. Engl. J. Med. 2003. V. 348. P. 1333.
27. Reisberg B. et al. // Arch. Neurol. 2006. V. 63. P. 49.
28. Rogawski M.A., Wenk G.L. // CNS Drug Rev. 2003. V. 9. P. 275.
29. Scharre D.W. // J. Clin. Pharmacol. 2006. V. 46. P. 6.
30. Schmidt R. et al. // Eur. J. Neurology. 2007. V. 14. Suppl. 1. P. 2526.
31. Sonkusare S.K. et al. // Pharmacol. Research. 2005. V. 51. P. 1.
32. Stoffler A. et al. // Eur. J. Neurol. 2005. V. 12. Suppl. 1. P. 2089.
33. Tariot P.T. et al. // JAMA. 2004. V. 291. P. 317.
34. Tocco M. et al. // Eur. J. Neurol. 2007. V. 14. Suppl. 1. P. 1098.
35. Waldemar G. et al. // European Handbook of Neurological Management / Ed. by Hughes R. et al. Oxford, 2006. P. 266.
36. Wilkinson D., Andersen H.F. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2007. V. 24. P. 138.
37. Wilcock G. et al. // Int. Clin. Psychopharmacol. 2002. V. 17. P. 297.
38. Winblad B. et al. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2007. V. 24. P. 20.



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода  
по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

**Подписной индекс 81610.**



## Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода  
по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

**Подписной индекс 20832.**



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода  
по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

**Подписной индекс 81166.**