Обзор

Мемантин в терапии когнитивных расстройств

А. А. Пилипович

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Цель обзора: обобщение сведений о распространенности, этиологии и принципах терапии когнитивных расстройств (КР) и роли антагониста NMDA-рецепторов мемантина в их коррекции.
Основные положения. КР — одно из самых распространенных и значимых проявлений поражения головного мозга. Основная цель терапии КР сегодня — как можно дольше поддерживать бытовую независимость пациента и отсрочить полную инвалидизацию.
Лечение включает коррекцию сопутствующих заболеваний и факторов риска, нейропсихологическую реабилитацию, постоянную медикаментозную терапию препаратами, улучшающими когнитивные функции. Одним из таких препаратов является мемантин, способный замедлять снижение когнитивных возможностей и уменьшать степень его выраженности, улучшать общее состояние и повседневную активность пациентов, а также оказывать положительное действие в отношении поведенческих нарушений.
Заключение. Мемантин эффективен у пациентов с умеренными и тяжелыми КР сосудистого и нейродегенеративного характера. Продемонстрировано его положительное влияние на когнитивные функции таких пациентов.
Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, деменция, терапия когнитивных расстройств, мемантин, глутамат.

Review

Memantine in the Treatment of Cognitive Disorders

A. A. Pilipovich

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health (Sechenov University)

Objective of the Review: To summarize information on the prevalence, etiology, and treatment of cognitive disorders (CD) and the role of the NMDA-receptor antagonist memantine as a treatment option.
Key Points: CD are one of the most prevalent and significant signs of a brain disorder. Today the main goal of treatment for patients with CD is to maintain their daily-life independence as long as possible and postpone complete disability.
Treatment includes dealing with concomitant diseases, managing risk factors, neuropsychological rehabilitation, and constant therapy with medications that improve cognitive functions. One such medication is memantine, which slows and reduces the severity of cognitive decline, improves patients' general condition and daily-life functioning, and has a beneficial effect on behavioral symptoms.
Conclusion: Memantine is effective in patients with moderate and severe CD resulting from vascular or neurodegenerative causes. It has been shown to improve cognitive functioning in such patients.
Keywords: moderate cognitive disorders, dementia, treatment of cognitive disorders, memantine, glutamate.

Когнитивные расстройства, или расстройства высших психических функций (*табл. 1*), — одно из самых распространенных и значимых проявлений поражения головного мозга [1]. Это не только индивидуальная проблема со здоровьем, которая может привести к быстрой и полной инвалидизации пациента, но и тяжелое социальное бремя.

Более 35 миллионов человек во всем мире в настоящее время живут с деменцией [2]. Распространенность легких, а также умеренных (додементных) когнитивных расстройств (УКР) в разы превышает указанное значение, ее сложно оценить из-за недостаточной диагностики и низкой обращаемости к врачу по поводу данной проблемы. Возраст считается главным фактором риска возникновения когнитивных расстройств: к 65 годам распространенность УКР в популяции достигает 12–15%, с каждым следующим годом она увеличивается на 1% [3]. В связи с общим старением населения Земли прогнозируется, что каждые 20 лет количество больных деменцией будет удваиваться [2].

Широкая представленность когнитивных расстройств связана также с множественной этиологией: насчитывается более 100 причин их возникновения (*табл. 2*), среди них наиболее распространенными являются нейродегенеративные и цереброваскулярные заболевания [4].

В большинстве случаев когнитивные нарушения нарастают постепенно, какое-то время не снижают социальной и бытовой адаптации человека и не сразу замечаются пациентом и его окружением. Такие нарушения выделяются в отдельный синдром УКР (*табл. 3*) [1]. Главным отличием УКР от деменции является наличие у пациента возможности независимого функционирования в быту и профессиональной сфере. Выделение УКР в отдельную нозологическую единицу имеет принципиальное значение,

Таблица 1

Когнитивные функции [1]

Гнозис	«узнавание», восприятие информации от органов чувств, ее обработка в целостные образы
Память	способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию
Интеллект	способность к анализу информации, обобщению, абстрагированию, решению задач, построению логических заключений
Речь	способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли словами
Праксис	приобретение, сохранение и использование двигательных навыков, в основе которых лежат заученные и автоматизированные последовательности движений
Внимание	поддержание оптимального для умственной деятельности уровня психической активности

Пилипович Анна Александровна — к. м. н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: aapilipovich@mail.ru

поскольку тактика лечения и прогноз при них отличаются от таковых при деменции.

Чаще всего когнитивные нарушения, достигшие степени деменции, необратимы: только около 5% случаев деменции регрессируют при своевременном обнаружении и терапии [1]. Основными причинами обратимых когнитивных расстройств являются соматические заболевания (печеночная, уремическая энцефалопатия, эндокринная патология, дефицитарные состояния, алкоголизм, инфекции и пр.). Эти заболевания, многие из которых встречаются прежде всего в практике врача-терапевта, требуют особого внимания в плане своевременной диагностики и предупреждения развития необратимых повреждений головного мозга.

Прогноз УКР менее однозначен: у 5–15% пациентов с УКР в течение года развивается деменция, треть из них умирают в течение шести последующих лет (чаще всего от сопутствующей соматической, прежде всего сердечно-сосудистой, патологии), однако у 20% пациентов с УКР при последующем наблюдении отмечается улучшение когнитивных функций [5]. Диагностика когнитивных расстройств на ранних стадиях позволяет своевременно начать адекватную терапию и тем самым продлить активную жизнь пациента [6].

Таблица 2

Основные причины когнитивных нарушений [4]

Нейродегенеративные заболевания: • болезнь Альцгеймера; • деменция с тельцами Леви; • лобно-височная дегенерация; • первичная прогрессирующая афазия; • задняя корковая атрофия; • кортико-базальная дегенерация; • болезнь Паркинсона; • прогрессирующий надъядерный паралич; • болезнь Гентингтона; • спиноцеребеллярные дегенерации; • другие нейродегенеративные заболевания	**Дисметаболические и токсические энцефалопатии:** • гипоксическая; • печеночная; • почечная; • гипогликемическая; • дистиреоидная (гипотиреоз, тиреотоксикоз); • дефицитарные состояния (витамины группы В, фолиевая кислота, белки); • интоксикации: промышленные и бытовые, лекарственные (анксиолитики, антидепрессанты, холинолитики, гипнотики, нейролептики, антиконвульсанты и пр.)
Сосудистые заболевания головного мозга: • инфаркт мозга; • мультиинфарктное состояние; • хроническая церебральная ишемия; • геморрагический инсульт; • сочетанное сосудистое поражение головного мозга	**Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания:** • ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия; • губчатый энцефалит; • прогрессирующие панэнцефалиты; • острые и подострые менингиты и энцефалиты; • прогрессирующий паралич; • рассеянный склероз; • прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
Смешанные (сосудисто-дегенеративные) когнитивные нарушения	**Черепно-мозговые травмы**
Ликвородинамические нарушения: • нормотензивная (арезорбтивная) гидроцефалия; • внутричерепная гипертензия	**Опухоли головного мозга, паранеопластические состояния**
Эмоциональные и другие психические расстройства (депрессии, шизофрения и др.)	**Нарушения сна и бодрствования**

Таблица 3

Основные критерии диагностики умеренных когнитивных расстройств и деменции [1]

Умеренные когнитивные расстройства	Деменция
• жалобы на когнитивные проблемы со слов самого пациента или членов его семьи; • снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем; • объективное выявление когнитивных расстройств (памяти или других функций) при клиническом исследовании; • отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (могут отмечаться легкие нарушения сложных видов деятельности); • отсутствие тяжелых когнитивных расстройств — деменции	• нарушение нескольких когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи, мышления, внимания в различных сочетаниях; • снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем; • объективное выявление когнитивных расстройств (памяти или других функций) при клиническом исследовании; • обусловленность когнитивного дефекта органическим поражением головного мозга; • нарушение повседневной активности, затруднения в профессиональной сфере и быту в связи с когнитивными расстройствами; • выявление когнитивных нарушений при ясном сознании; • наблюдение когнитивных расстройств в течение 6 месяцев и более

В настоящее время не существует способа предотвратить или затормозить развитие нейродегенерации, в том числе наиболее распространенной причины деменции — болезни Альцгеймера (БА), — который имел бы доказанную эффективность. Большие надежды возлагаются на коррекцию сосудистых факторов риска и профилактику развития сосудистых когнитивных нарушений. Особое значение придается контролю артериальной гипертензии: установлена статистически значимая взаимосвязь между исходно высокими цифрами систолического давления (180 мм рт. ст. и выше) и развитием тяжелых когнитивных расстройств; с каждым повышением системного артериального давления на 10 мм рт. ст. риск развития когнитивных нарушений возрастает на 7–16%; выраженность когнитивных расстройств зависит от наличия адекватной и постоянной гипотензивной терапии [7]. Надо отметить, что сосудистые факторы риска, такие как гипертоническая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет и пр., провоцируют развитие когнитивных расстройств не только сосудистого, но и нейродегенеративного характера.

Основная цель терапии когнитивных расстройств на сегодняшний день состоит в том, чтобы как можно дольше поддерживать бытовую независимость пациента и отсрочить полную инвалидизацию.

К общим принципам терапии УКР и деменции относятся:

- отмена или минимизация доз средств, ухудшающих когнитивные функции (седативных препаратов, холинолитиков и пр.);
- коррекция сопутствующих заболеваний и факторов риска (сосудистых, аффективных, дисметаболических и других нарушений);
- нейропсихологическая реабилитация, т. е. создание когнитивного резерва, когнитивный тренинг (умственная и физическая активность, социальные контакты, эмоциональная жизнь);
- выбор препарата, улучшающего когнитивные функции;
- длительная терапия с обязательной оценкой ее эффективности.

Общепринятых рекомендаций по специфической фармакотерапии УКР до настоящего времени не разработано, поэтому выбор терапевтической тактики в отношении них всегда сопряжен с определенными трудностями. Препараты, наиболее часто применяемые в клинической практике, представлены в *таблице 4*.

Фармакотерапия деменций основывается на применении двух групп препаратов с доказанной клинической эффективностью: ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и антагонистов NMDA-рецепторов к глутамату. Поскольку дисбаланс холинергической системы и феномен эксайтотоксичности (разрушение нервных клеток в результате сверхраздражения) характерны для разных деменций, препараты данных групп широко используются в клинической практике как в виде монотерапии, так и в комбинации. При наличии клинического эффекта и отсутствии противопоказаний лечение проводится пожизненно.

Препараты, модулирующие глутаматергическую передачу, считаются перспективными в плане коррекции когнитивных нарушений различной степени тяжести и этиологии, поскольку патологические механизмы с дисрегуляцией глутамата постоянно участвуют в развитии наиболее частых форм деменции — нейродегенеративной, сосудистой и смешанной.

Глутамат — один из основных возбуждающих медиаторов головного мозга, особенно широко представленный в коре и гиппокампе (областях, непосредственно связанных с когнитивными функциями). Дисрегуляция с локальным повышением концентрации глутамата производит нейротоксический эффект. Накопление глутамата в синапсах связано с нарушением его обратного захвата пресинаптическими нейронами и/или глиальными клетками. Повышенный уровень медиатора приводит к росту постоянной фоновой активации нейронов — так называемого фонового шума (*рис. 1А*), — что мешает распознавать физиологически нужные сигналы и нарушает когнитивные процессы. Аномальное накопление глутамата в синапсах ведет к постоянной стимуляции NMDA-рецепторов и хронической деполяризации мембраны с избыточным поступлением кальция в клетку, тем самым запускается каскад патологических реакций (*рис. 2*), заканчивающихся гибелью клетки (феномен эксайтотоксичности) [8].

Избыточная стимуляция NMDA-рецепторов особенно вредна в условиях энергодефицита в клетке, например при ишемии. Известно, что активирующая активность L-глутамата играет значимую роль в патогенезе БА и ишемического повреждения при инсульте.

Предотвратить нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот возможно с помощью антагонистов NMDA-рецепторов, при этом препарат должен обладать невысокой аффинностью, которая позволит действовать без вмешательства в физиологические эффекты глутамата, необходимые для осуществления процессов памяти и обучения [9].

Таблица 4

Препараты (группы препаратов), применяемые для терапии когнитивных нарушений

Механизм действия	Препараты (группы препаратов)
Воздействие на нейромедиаторные системы:	
• холинергическое	ингибиторы ацетилхолинэстеразы, холина альфосцерат, цитиколин
• глутаматергическое	мемантин
• дофаминергическое/норадренергическое	пирибедил
• ГАМКергическое	производные ГАМК
Нейротрофическое действие	Церебролизин, Кортексин, актовегин
Нейрометаболическое действие	этилметилгидрокиспиридина сукцинат, Семакс, пирацетам, ноопепт
Вазоактивное действие:	
• ингибиторы фосфодиэстеразы	винпоцетин, экстракт Гинкго билоба, пентоксифиллин
• блокаторы кальциевых каналов	нимодипин, циннаризин
• α_2-адреноблокаторы	ницерголин, дигидроэргокриптин, ницерголид, гидергин

Рис. 1. Глутаматопосредованная нейропередача в норме (А) и при патологии (при избытке глутамата) с защитным действием мемантина (Б)

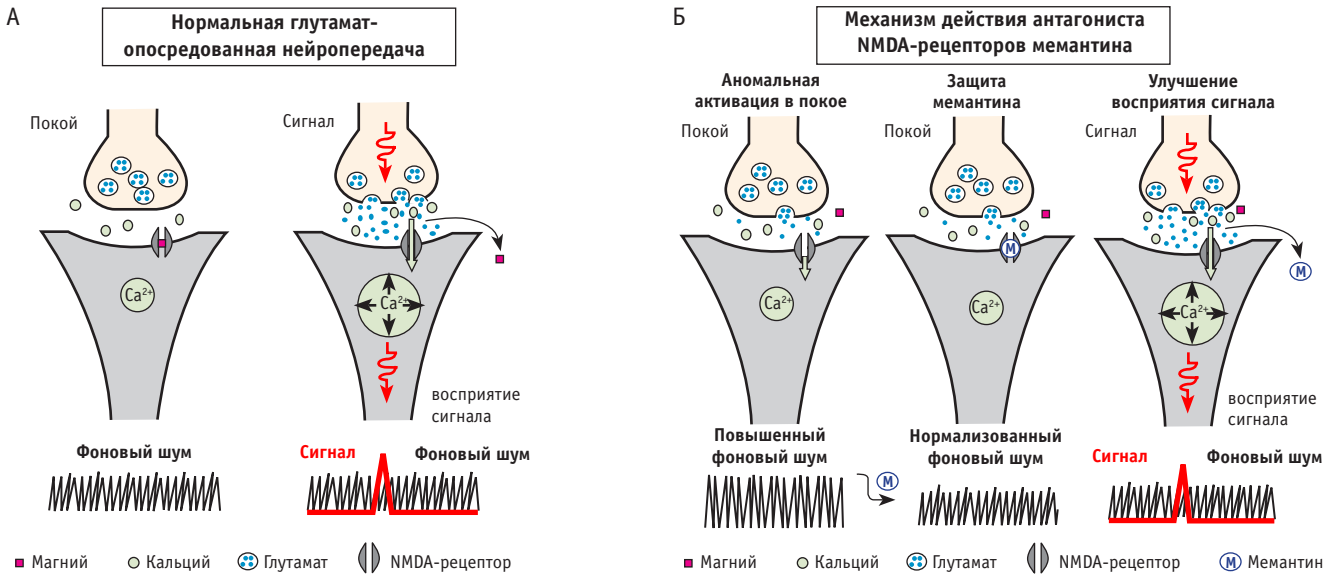
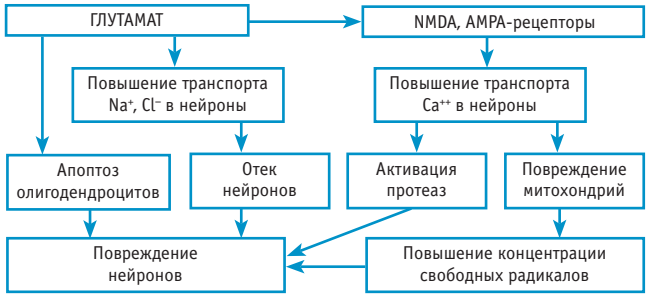


Рис. 2. Механизмы глутаматопосредованной эксайтотоксичности [8]



Мемантин является неконкурентным потенциалзависимым антагонистом NMDA-рецепторов с низкой и средней аффинностью. Он связывается преимущественно с открытыми кальциевыми каналами (*рис. 1Б*), управляемыми NMDA-рецепторами, в состоянии покоя [10, 11] и блокирует поток ионов, уменьшая негативное влияние патологически повышенного уровня глутамата [12]. При полной деполяризации мембраны мемантин удаляется из канала, что обеспечивает нормальную синаптическую передачу. Соотношение сигнала и шумового фона при этом восстанавливается [5]. Таким образом, мемантин может препятствовать гибели клетки, т. е. оказывать нейропротекторное действие.

Доклинические исследования мемантина на клеточных культурах продемонстрировали следующие нейропротекторные свойства:

- предотвращение гибели корковых, гиппокампальных, мезэнцефальных и мозжечковых нейронов, вызываемой токсическим действием глутамата (показано на культурах);
- защита холинергических нейронов от повреждения, связанного с эксайтотоксическим эффектом, действием β-амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалительным процессом;
- уменьшение аномального гиперфосфорилирования τ-протеина и препятствие образованию нейрофибриллярных клубочков, характерных для БА [13].

Эффективность мемантина при БА, сосудистой и смешанной деменции оценивалась в большом ряде клинических исследований, проведенных на оригинальном препарате.

Часть из этих работ вошла в метаанализ Кокрейна (12 рандомизированных контролируемых исследований, 2006 г.) [14], который показал превосходство мемантина над плацебо при терапии БА от легкой до умеренной и от умеренной до тяжелой степени тяжести (использовалась шкала для оценки нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная подшкала, англ. Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subscale, ADAS-cog [15]). При этом клинический эффект при сосудистой деменции существенно не отличался от такового при плацебо.

В 2015 г. был проведен метаанализ, включивший более новые исследования эффективности и безопасности *монотерапии мемантином при БА* [16]. В него вошли 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2433 пациентов (*табл. 5*) [17–25]. На основании статистически значимых данных было установлено, что мемантин:

- замедляет прогрессирующее снижение когнитивных возможностей (в том числе внимания, узнавания, речи, зрительно-пространственных функций);
- снижает степень выраженности деменции;
- повышает повседневную активность пациентов;
- улучшает общее состояние больных;
- эффективен в отношении поведенческих нарушений (уменьшает выраженность и частоту возникновения ажитации, агрессии, психозов);
- обладает хорошей переносимостью (процент отказа от лечения, количество и выраженность нежелательных явлений при применении мемантина сопоставимы с результатами в группах плацебо).

Эти данные согласуются с результатами множества работ, не вошедших в метаанализ [26–30]. Терапевтический эффект сохраняется длительное время — в долгосрочном исследовании средняя продолжительность лечения составляла 798 дней [22]. С клинической точки зрения выраженность положительного эффекта оказалась не слишком высокой. Тем не менее, поскольку механизм действия мемантина отличается

от такового у ингибиторов АХЭ, ожидается, что он будет эффективен у пациентов со слабым действием ингибиторов АХЭ и расширит терапевтические возможности для пациентов с БА.

На основании проведенного анализа [16] сделан вывод о том, что мемантин можно эффективно использовать в качестве монотерапии БА, а также при отсутствии или неадекватном

Таблица 5

Исследования эффективности и безопасности монотерапии мемантином (20 мг/день) при болезни Альцгеймера

Исследования	Дизайн	Основные результаты
Reisberg B. и соавт. (2003) [17]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА	28-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 252 пациента	достоверное ингибирование клинического ухудшения (по CIBIC-Plus[1], ADCS-ADLsev[2], SIB[3]) без серьезных побочных эффектов
Peskind E. R. и соавт. (2006) [18]. Мемантин при легкой — умеренной БА	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 403 пациента	достоверное улучшение в сравнении с плацебо когнитивных показателей, общего состояния и поведенческих функций (по ADAS-cog[4], CIBIC-Plus, ADCS-ADL, NPI[5]) при хорошей переносимости
Bakchine S., Loft H. (2007) [19]. Мемантин при легкой — умеренной БА	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 470 пациентов	статистически значимое улучшение в сравнении с плацебо на 12-й и 18-й неделях (по ADAS-cog и CIBIC-Plus)
Van Dyck C. H. и соавт. (2007) [20]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА (MEMMDSG)	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 350 пациентов	статистически значимое преимущество над плацебо на 24-й неделе терапии (по SIB) при сходных выраженности и типе побочных эффектов
Schmidt R. и соавт. (2008) [21]. Мемантин при легкой — умеренной БА	52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование; 36 пациентов	достоверно меньшее снижение метаболизма глюкозы (по результатам ПЭТ) во всех областях мозга и меньшая потеря объема гиппокампа в сравнении с плацебо (2,4% против 4,0%), т. е. более медленное нарастание атрофии гиппокампа
Kitamura S. и соавт. (2011) [22]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА (2-я фаза)	долгосрочное (в среднем 798 дней) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 702 пациента	хорошая переносимость и достоверное ингибирование ухудшения когнитивных функций в течение длительного времени (по шкале SMMSE[6])
Nakamura Y. и соавт. (2011) [23]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА (3-я фаза)	24-недельное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 432 пациента	достоверное ингибирование ухудшения внимания, праксиса, речи, зрительно-пространственной функции, поведенческих и психологических симптомов (по NPI, SIB, CIBIC-Plus) в течение длительного времени (по шкале SMMSE) без проблем с переносимостью
Howard R. и соавт. (2012) [24]. Донепезил и/или мемантин при умеренной — тяжелой БА (DOMINO)	52-недельное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с факторным дизайном 2 × 2; 295 пациентов, уже принимавших донепезил (группы мемантин/плацебо и донепезил/плацебо)	притом что при применении обоих лекарственных средств удалось достичь статистически значимой динамики в сравнении с плацебо, продолжавшееся лечение донепезилом было связано с достоверными когнитивными и функциональными преимуществами перед мемантином в течение 12 месяцев (по шкале SMMSE и BADLS[7])
Wang T. и соавт. (2013) [25]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование; 22 пациента	достоверно меньшее снижение уровня церебрального метаболизма глюкозы в регионах, преимущественно затронутых БА (по результатам фтороксиглюкозной ПЭТ), и достоверно меньшее когнитивное снижение (по SIB) по сравнению с плацебо

[1] Clinician`s Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input — шкала для оценки клиницистом и опекуном динамики состояния больного.

[2] Alzheimer`s Disease Cooperative Study — Activities of Daily Living inventory modified for severe dementia — шкала для оценки повседневной активности при болезни Альцгеймера, модифицированная для тяжелой деменции.

[3] Severe Impairment Battery — шкала для оценки тяжести нарушений.

[4] Alzheimer`s Disease Assessment Scale — cognitive subscale — шкала для оценки нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная подшкала.

[5] Neuropsychiatric Inventory — нейропсихиатрическое обследование.

[6] Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE) — стандартизированная краткая шкала оценки психического статуса.

[7] Bristol Activities of Daily Living Scale — Бристольская шкала оценки повседневной жизненной активности.

Примечание. БА — болезнь Альцгеймера; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

эффекте терапии ингибиторами АХЭ, при непереносимости последних и наличии противопоказаний к их назначению (например, при нарушении проводимости сердца или синдроме слабости синусового узла). В настоящее время препарат официально одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) для лечения БА средней и тяжелой степени тяжести.

Наибольший опыт применения мемантина накоплен у пациентов с умеренной и тяжелой БА, однако ряд исследований свидетельствует о его эффективности на ранних стадиях [18, 19, 21], что открывает новые перспективы для применения препарата у пациентов с УКР.

Эффективность мемантина в терапии УКР активно изучается, исследования затрудняются гетерогенностью и вариабельностью течения данных расстройств. В ряде открытых клинических испытаний [31, 32] показана способность мемантина улучшать состояние когнитивных функций при УКР. По данным российских авторов, на фоне лечения мемантином у пациентов с УКР амнестического типа отмечается не только стабилизация когнитивной дисфункции, но и положительная динамика нейрохимического маркера нейродегенерации β-амилоида [32], что свидетельствует о возможности влияния при применении этого препарата на нейродегенеративные процессы. Необходимы дальнейшие исследования эффективности мемантина и его нейропротективных возможностей у пациентов с УКР. Вопрос о целесообразности назначения мемантина при УКР остается открытым и решается индивидуально для каждого пациента. При высоком риске конверсии УКР в деменцию применение мемантина может быть вполне оправданным [5].

Эффективность мемантина в терапии сосудистых когнитивных нарушений, как отмечено выше, не столь очевидна, как при БА. Исследований применения мемантина по данному показанию значительно меньше. Препарат был протестирован в двух плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с сосудистой деменцией при 28-недельном периоде лечения [33, 34]. В первом исследовании у 321 пациента лечение мемантином привело к лучшим по сравнению с плацебо показателям шкалы ADAS-cog (разница в 2,0 балла), но статистически значимых различий по шкале клинического впечатления (шкала для оценки клиницистом и опекуном динамики состояния больного, англ. Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, CIBIC-Plus) не обнаружилось (60% против 52%) [33]. Во втором исследовании у 579 пациентов лечение мемантином привело к лучшим, чем при применении плацебо, показателям ADAS-cog (разница в 1,8 балла, $p < 0{,}001$), но различий по шкале CIBIC-Plus опять-таки получено не было [34]. Результаты этих двух клинических исследований были объединены и подтверждены в рамках Кокрейновского метаанализа [14]. Надо отметить, что эффективность ингибиторов АХЭ при терапии сосудистых когнитивных нарушений также недостаточна и значительно ниже, чем при БА, что по сей день вызывает споры о целесообразности применения этих лекарственных средств при чисто сосудистой деменции [35].

Комбинированная терапия мемантином и ингибиторами АХЭ, по некоторым данным, дает максимально выраженный положительный эффект. Нежелательных взаимодействий между препаратами не возникает. Наоборот, в доклинических испытаниях показано, что антагонист NMDA-рецепторов и ингибиторы АХЭ действуют синергично, чем можно объяснить повышение их клинической эффективности, наблюдаемое при совместном применении [36, 37]. Обычно данная комбинация препаратов назначается при недостаточной эффективности монотерапии или снижении клинического эффекта в силу прогрессирования заболевания. При наблюдении с 1983 по 2004 г. за 943 пациентами с БА было показано, что добавление мемантина к терапии ингибиторами АХЭ изменяет клиническое течение болезни, значительно удлиняя период до госпитализации, т. е. дает возможность больному дольше оставаться дома. Пациенты, находившиеся на комбинированной терапии, демонстрировали более высокие когнитивные и функциональные возможности по сравнению с группой монотерапии, и сиделкам было проще за ними ухаживать. К сожалению, данных об увеличении продолжительности жизни при комбинированном лечении получено не было [38]. К таким же выводам пришли ученые в ряде коротких (от 12 до 24 месяцев) исследований [39, 40], однако требуется более длительное наблюдение, чтобы в полной мере оценить эффективность и перспективы комбинированного лечения. В настоящее время активно ведутся разработки новых молекул, сочетающих в себе антагонизм NMDA-рецепторов и усиление холинергической активности посредством ингибирования АХЭ [41].

Тактика назначения мемантина. В настоящее время практикуется однократный прием полной дозы мемантина, длительный период полужизни препарата позволяет следовать этой тактике без потери эффективности при высокой комплаентности и сохранении хорошей переносимости.

Титрация дозы мемантина стандартна:

- 1-я неделя — 5 мг (1 табл.) утром;
- 2-я неделя — 10 мг утром;
- 3-я неделя — 15 мг утром;
- 4-я неделя и далее постоянно — 20 мг утром.

При необходимости через несколько месяцев терапии дозу можно увеличить до 30 мг в день [5]. Оценка клинического эффекта должна осуществляться через 2–3 месяца после назначения и производиться с учетом динамики не только когнитивных, но и функциональных, поведенческих нарушений.

Мемантин обычно хорошо переносится пациентами. Он более безопасен в использовании, чем препараты группы ингибиторов АХЭ, что подтверждено FDA на основе клинических данных с помощью статистической системы оценки неблагоприятных событий [42].

Мемантин не влияет на частоту сердечных сокращений, может применяться в терапевтических дозах у пациентов с заболеваниями почек, печени, редко вызывает желудочно-кишечные расстройства. Поскольку мемантин может оказывать легкое психостимулирующее действие, его не рекомендуется назначать на ночь [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные расстройства в настоящее время являются одной из наиболее распространенных и значимых проблем в неврологии. Количество пациентов с данной патологией растет из года в год, и они требуют максимально ранней диагностики и лечения, включающего применения нелекарственных методов и постоянной медикаментозной терапии.

Существуют различные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и деменцией. Для деменций терапией выбора на сегодняшний день являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов, в частности мемантин. Эффективность мемантина у пациентов с деменцией доказана в ходе множества

доклинических и клинических исследований: он способен замедлять прогрессирующее снижение когнитивных возможностей и уменьшать степень его выраженности, улучшать общее состояние и повседневную активность пациентов, а также снижать частоту и выраженность поведенческих нарушений. Благодаря доказанной эффективности и хорошей переносимости мемантин рекомендуется для лечения деменций как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции: руководство для врачей. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 264 с. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei. 4-e izd. M.: MEDpress-inform; 2013. 264 s. (in Russian)]*
2. *Деменция: приоритет общественного здравоохранения. ВОЗ; 2012. 103 с. URL: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012 (дата обращения — 01.09.2017). [Dementsiya: prioritet obshchestvennogo zdravookhraneniya. VOZ; 2013. 103 s. URL: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012 (data obrashcheniya — 01.09.2017). (in Russian)]*
3. *Miller B., Boeve B. The behavioral neurology of dementia. Cambridge University Press; 2009. 407 p.*
4. *Захаров В. В. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции. Эффектив. фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013; 1: 56–62. [Zakharov V.V. Sovremennye podkhody k terapii kognitivnykh narushenii, ne dostigayushchikh vyrazhennosti dementsii. Effektiv. farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya. 2013; 1: 56–62. (in Russian)]*
5. *Левин О. С. Диагностика и лечение деменций в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 255 с. [Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform; 2010. 255 s. (in Russian)]*
6. *Пилипович А. А. Умеренные когнитивные расстройства. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 44–9. [Pilipovich A.A. Umerennye kognitivnye rasstroistva. Consilium Medisum. 2016; 18(2): 44–9. (in Russian)]*
7. *Сизова Ж. М., Богатырева Л. М., Воробьева О. В., Лапидус Н. И., Тяжельникова А. А. Влияние длительной терапии пирибедилом на когнитивные нарушения больных артериальной гипертонией. Неврология и ревматология. Прил. к журн. Consilium Medicum. 2015; 1: 11–6. [Sizova Zh.M., Bogatyr'eva L.M., Vorob'eva O.V., Lapidus N.I., Tyazhel'nikova A.A. Vliyanie dlitel'noi terapii piribedilom na kognitivnye narusheniya bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Nevrologiya i revmatologiya. Pril. k zhurn. Consilium Medicum. 2015; 1: 11–6. (in Russian)]*
8. *Shin D.S., Buck L.T. Effect of anoxia and pharmacological anoxia on whole-cell NMDA receptor currents in cortical neurons from the western painted turtle. Physiol. Biochem. Zool. 2003; 76(1): 41–51. DOI: 10.1086/374274.*
9. *Areosa S.A, Sherriff F. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 3: CD003154.*
10. *Kishi T., Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J. Psychiatr. Res. 2013; 47(9): 1143–9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.013.*
11. *Berman K., Brodaty H., Withall A., Seeher K. Pharmacologic treatment of apathy in dementia. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2012; 20(2): 104–22. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31822001a6.*
12. *Danysz W., Parsons C.G. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2003; 18(Suppl. 1): S23–32. DOI: 10.1002/gps.938.*
13. *Li L., Sengupta A., Haque N., Grundke-Iqbal I., Iqbal K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and assotiated neurodegeneration. FEBS Lett. 2004; 566(1–3): 261–9. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.04.047.*
14. *McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 2: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.*
15. *Rosen W.G, Mohs R.C, Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am. J. Psychiatry. 1984; 141(11): 1356–64. DOI: 10.1176/ajp.141.11.1356.*
16. *Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015; 10(4): e0123289. DOI: 10.1371/journal.pone.0123289.*
17. *Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 2003; 348(14): 1333–41. DOI: 10.1056/NEJMoa013128.*
18. *Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N., Ott B.R., Graham S.M., Olin J.T. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2006; 14(8): 704–15. DOI: 10.1097/01.JGP.0000224350.82719.83.*
19. *Bakchine S., Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J. Alzheimer's Dis. 2007; 11(4): 471–9.*
20. *Van Dyck C.H., Tariot P.N., Meyers B., Malca Resnick E.; Memantine MEM-MD-01 Study Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2007; 21(2): 136–43. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318065c495.*
21. *Schmidt R., Ropele S., Pendl B., Ofner P., Enzinger C., Schmidt H. et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79(12): 1312–7. DOI: 10.1136/jnnp.2007.141648.*
22. *Kitamura S., Homma A., Nakamura Y. Late phase II study of mementine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Jpn. J. Geriatr. Psychiat. 2011; 22(4): 453–63.*
23. *Nakamura Y., Homma A., Kitamura S., Yoshimura I. Phase III study of mementine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Jpn. J. Geriatr. Psychiat. 2011; 22(4): 464–73.*
24. *Howard R., McShane R., Lindesay J., Ritchie C., Baldwin A., Barber R. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 2012; 366(10): 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoa1106668.*
25. *Wang T., Huang Q., Reiman E.M., Chen K., Li X., Li G. et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. J. Clin. Psychopharmacol. 2013; 33(5): 636–42. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829a876a.*
26. *Winblad B., Jones R.W., Wirth Y., Stöffler A., Möbius H.J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2007; 24(1): 20–7. DOI: 10.1159/000102568.*
27. *Ferris S., Ihl R., Robert P., Winblad B., Gatz G., Tennigkeit F. et al. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. Alzheimers Dement. 2009; 5(5): 369–74.*
28. *Tocco M., Bayles K., Lopez O.L. Effects of memantine treatment on language abilities and functional communication: a review of data. Aphasiology. 2014; 28: 236–57.*
29. *Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A., 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; 69(3): 341–8.*
30. *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 studies. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2005; 20(5): 459–64. DOI: 10.1002/gps.1341.

31. *Гудкова А. А., Сорокина И. Б., Яковлев А. А., Гуляева Н. В., Гехт А. Б. Применение препарата Акатинол Мемантин у больных с сосудистыми когнитивными расстройствами. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 12: 37–40. [Gudkova A.A., Sorokina I.B., Yakovlev A.A., Gulyaeva N.V., Gekht A.B. Primenenie preparata Akatinol Memantin u bol'nykh s sosudistymi kognitivnymi rasstroistvami. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2010; 12: 37–40. (in Russian)].*
32. *Успенская О. В., Яхно Н. Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). Неврол. журн. 2009; 14 (3): 49–54. [Uspenskaya O.V., Yakhno N.N. Vliyanie memantina na kognitivnye funktsii patsientov s amnesticheskim variantom sindroma umerennykh kognitivnykh rasstroistv (kliniko-psikhologicheskoe i neirokhimicheskoe issledovanie). Nevrol. zhurn. 2009; 14(3): 49–54. (in Russian)].*
33. *Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöffler A., Möbius H.J., Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke. 2002; 33(7): 1834–9.*
34. *Wilcock G., Möbius H.J., Stöffler A.; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17(6): 297–305.*
35. *Smith E., Cieslak A., Barber P., Chen J., Chen Y.W., Donnini I. et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. J. Am. Heart Assoc. 2017; 6(5): e005568. DOI: 10.1161/JAHA.117.005568.*
36. *Gauthier S., Molinuevo J.L. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2013; 9(3): 326–31. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.11.005.*
37. *Ota H., Ogawa S., Ouchi Y., Akishita M. Protective effects of NMDA receptor antagonist, memantine, against senescence of PC12 cells: A possible role of nNOS and combined effects with donepezil. Exp. Gerontol. 2015; 72: 109–16. DOI: 10.1016/j.exger.2015.09.016.*
38. *Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S., Saxton J., Sweet R.A., Wolk D.A. et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009; 80(6): 600–7. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158964.*
39. *Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I.; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291(3): 317–24. DOI: 10.1001/jama.291.3.317.*
40. *Cummings J.L., Schneider E., Tariot P.N., Graham S.M.; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology. 2006; 67(1): 57–63. DOI: 10.1212/01.wnl.0000223333.42368.f1.*
41. *Rosini M., Simoni E., Minarini A., Melchiorre C. Multi-target design strategies in the context of Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibition and NMDA receptor antagonism as the driving forces. Neurochem. Res. 2014; 39(10): 1914–23. DOI: 10.1007/s11064-014-1250-1.*
42. *Shi X., Lin X., Hu R., Sun N., Hao J., Gao C. Toxicological Differences Between NMDA Receptor Antagonists and Cholinesterase Inhibitors. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 2016; 31(5): 405–12. DOI: 10.1177/1533317515622283.* ■

Библиографическая ссылка:
Пилипович А. А. Мемантин в терапии когнитивных расстройств // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 50–58.

Citation format for this article:
Pilipovich A. A. Memantine in the Treatment of Cognitive Disorders. Doctor.Ru. 2017; 8(137): 50–58.