

Эффективность глутаматергической терапии при болезни Альцгеймера на стадии мягкой деменции

С.И. Гаврилова, Н.Д. Селезнева,
И.В. Колыхалов, Я.Б. Калын

Научно-методический центр по изучению
болезни Альцгеймера
и ассоциированных с ней расстройств
ГУ НЦПЗ РАМН, Москва

Эффективность и безопасность глутаматергической терапии при болезни Альцгеймера на стадии мягкой деменции изучалась в открытом клиническом исследовании. 38 пациентов (16 мужчин и 22 женщин) в возрасте от 51 до 86 лет с исходной оценкой когнитивных функций по шкале MMSE от 18 до 24 баллов получали курсовую терапию препаратом акатинол мемантин в суточной дозе 20 мг на протяжении 6 месяцев. Терапевтический эффект оценивался по шкалам CGI, MMSE, ADAS-cog, IADL и BEHAVE-AD. К окончанию курса лечения клиническое состояние 76,3 % пациентов улучшилось, причём у 47,3 % больных было достигнуто умеренное и значительное улучшение. Установлено статистически достоверное улучшение показателей когнитивного функционирования (ориентировка в месте и времени, внимание, воспроизведение после интерференции, произвольная и повторная речь, пространственно-конструктивная деятельность) и повседневной активности. Показано, кроме того, значительное уменьшение выраженности поведенческих нарушений (бесцельная активность), аффективных расстройств (депрессия, страх, тревога) и изменений суточного ритма сна – бодрствования. Доказана безопасность длительной курсовой терапии акатинолом мемантином в дозе 20 мг/сут и обоснованность его назначения при болезни Альцгеймера на этапе мягкой деменции.

В последнее десятилетие были получены убедительные доказательства вовлечения в нейродегенеративный патологический процесс, лежащий в основе деменции альцгеймеровского типа (ДАТ) не только холинергической, но также и других нейротрансмиссивных систем, и в первую очередь – глутаматергической.

В эти годы была успешно разработана концепция глутаматопосредованной эксайтотоксичности и получены экспериментальные и нейропатологические данные, подтверждающие участие этого механизма в процессе нейродегенерации альцгеймеровского типа. Исследованию механизмов эксайтотоксичности и её роли в развитии различных нейродегенеративных заболеваний посвящено множество исследований (A. Double, 1999). Установлены, в частности, последовательные стадии развития как острой («классической»), так и «мед-

ленной» эксайтотоксичности (от англ. excitotoxicity – токсичность, развивающаяся при возбуждении) (S.M. Rothman, L.W. Olney, 1987). Предполагается, что феномен эксайтотоксичности участвует в патогенезе острых и хронических нейродегенеративных расстройств (D.W. Chui, 1995). В частности, процесс «острой» эксайтотоксической нейродегенерации имеет место при церебральной ишемии, инсульте, острой черепно-мозговой травме.

Нейродегенерация, происходящая по механизму так называемой медленной («метаболической») эксайтотоксичности, развивается при нормальном содержании кальция, но в условиях снижения энергетического состояния клетки, а роль пускового фактора в этом случае играет нарушение АТФ производящей функции митохондрий. Следствием этого процесса является снижение активности АТФ-зависимых ферментов, и в частности, Na^+/K^+ -АТФаз, которые выполняют функцию поддержания мембранного потенциала клетки. Нарушение этой функции даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот влечёт за собой медленную деполаризацию клетки, что приводит к снятию магниевого блока у NMDA-рецепторов. Вслед за этим ионы кальция массивно проникают в нейроны, чем запускается каскад внутриклеточных нейродегенеративных реакций. Предположительно именно по такому механизму происходит гибель нейронов при болезни Альцгеймера (БА) и других медленно развивающихся нейродегенеративных процессах (S.M. Rothman, 1987).

В последние годы получены дополнительные доказательства участия эксайтотоксичности в процессе нейронального повреждения. Хорошо известна гипотеза о ключевой роли в патогенезе БА нарушения амилоидогенеза, приводящего к продукции патологической формы амилоидного белка и его отложению в виде агрегированных скоплений амилоида $\beta 42$. Нейротоксические свойства агрегатов амилоида $\beta 42$ реализуются через различные механизмы и, в частности, через усиление эксайтотоксических свойств возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата; через нарушение гомеостаза ионов кальция; через усиление процессов перекисного окисления липидов; через индукцию апоптоза и энергетическое истощение клеток. Все эти процессы взаимосвязаны, но, по крайней мере, в первых двух (эксайтотоксичность и нарушение гомеостаза кальция) непосредственное участие принимает глутаматергическая система, а два других реализуются с участием последней (С.И. Гаврилова, 2003).

Доказательствами вовлечения глутаматергической системы в этиопатогенез БА служат следующие факты: именно глутамат является наиболее широко распространенным быстрым нейротрансммиттером в церебральных структурах, обеспечивающих механизмы памяти и обучения в коре больших полушарий мозга и гиппокампе. Вместе с тем, при определенных условиях (о которых уже упоминалось) глутамат может проявлять эксайтотоксические свойства и непосредственно участвовать в остром или медленном (хроническом) процессе нейродегенерации. Полученные в экспериментальных условиях данные подтверждают участие глутаматопосредованной эксайтотоксичности в нейрональной дегенерации альцгеймеровского типа: экспериментальное введение эксайтотоксинов (NMDA или хинолиновой кислоты) приводит к нейрохимическим изменениям и некоторым клиническим симптомам, характерным для БА.

Кроме того, доказано существенное снижение при БА численности глутаматных рецепторов в

области гиппокампа – ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа, причём уровень такого снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции (J.T. Greenamyre и соавт., 1987).

Представленные выше данные позволяют считать глутамат, и в особенности NMDA-рецепторы, важными факторами, участвующими в патогенезе БА, в связи с чем поиск высокоэффективных средств для лечения и предупреждения БА на основе лигандов глутаматергической системы стал в настоящее время одним из ведущих направлений в разработке её фармакотерапии.

Более чем десятилетние интенсивные исследования были посвящены поиску антагонистов NMDA-рецепторов с целью создания методов потенциального нейропротективного лечения как острых, например, инсульта, так и хронических нейродегенеративных заболеваний. Однако только отдельные из предлагавшихся медикаментозных агентов дошли до поздних стадий клинических испытаний из-за наличия у них тяжелых побочных эффектов. Вместе с тем было обнаружено, что ряд препаратов, уже несколько лет используемых в клинической практике, например мемантин, амантадин, декстрометопран и др. обладают NMDA-блокирующими свойствами, которые по всей вероятности и определяют их терапевтическую эффективность при лечении деменции.

Мемантин – активное вещество препарата **акатинол мемантин (синоним Ахуга)** является неконкурентным низкоаффинным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. Он позволяет физиологически активировать NMDA-рецепторы в процессе нейрональной передачи сигнала (например, при обучении) и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов. Это свойство определяется быстрым вольтаж-зависимым взаимодействием мемантина с ионными каналами NMDA-рецепторов. В физиологических условиях мемантин оказывает такое же действие как магний – природный антагонист NMDA-рецепторов. Мемантин блокирует каналы NMDA-рецепторов в состоянии покоя, а при физиологическом возбуждении (после поступления сигнала) мемантин, как и магний, освобождает канал, делая доступной синаптическую передачу. Однако в отличие от магния, освобождающего канал при любом возбуждении, мемантин не оставляет канал при хронической патологической (с низким вольтажом) активации NMDA-рецепторов, имеющей место при развитии нейродегенеративного процесса. И лишь возбуждение достаточно высокой мощности, возникающее при прохождении физиологического сигнала, заставляет мемантин покинуть ионный канал, а после прохождения сигнала снова его блокировать. Таким образом, мемантин представляется улучшенным вариантом магния – физиологического антагониста NMDA-рецепторов.

Особую значимость для последующего клинического применения мемантина представляли данные некоторых доклинических исследований на моделях нейродегенерации таких структур, как холинергическое базальное ядро Мейнерта (NBM). Как известно, эти структуры весьма важны для обучения и в наибольшей мере поражаются при БА. (G.L. Wenk и соавт., 1994, 1995) изучали характер повреждений холинергических нейронов в аналогичной NBM структуре мозга крыс при прямом введении в эту область NMDA. Такая обработка вызывала значительное снижение уровней ацетилхолинсинтезирующего фермента холинацетилтрансферазы в ассоциативных кортикальных областях.

Внутрибрюшинное введение мемантина до микроинъекции NMDA сопровождалось явно выраженной защитой холинергических нейронов (даже при низких дозах мемантина, соотносящихся с терапевтическими (G.L. Wenk и соавт., 1995). Протективный эффект мемантина также был выражен в таких функциональных тестах как пространственное обучение в «Т»-лабиринте, где предварительная обработка мемантином полностью противодействовала дефицитам обучения, индуцированным микроинъекцией NMDA (G.L. Wenk и соавт., 1994).

Большое число исследований *in vitro* также свидетельствует, что глутаматные рецепторы и, в частности NMDA-рецепторы, вносят вклад в нейрональную токсичность, вызываемую β -амилоидным пептидом, что является отличительным признаком БА. В 1998 г. J.J. Miguel-Hidalgo и соавт. обнаружили, что мемантин (15 мг/кг в день), инфузируемый подкожно, снимал патологические изменения в гиппокампе, вызываемые прямым введением β -амилоида. Эффект заключался в уменьшении степени повреждения и числа пикнотических фрагментированных ядер в гиппокампе, что указывает на уменьшение апоптотической гибели клеток.

Следовательно, в ряде доклинических исследований было убедительно показано, что мемантин способен обеспечивать нейропротекцию в терапевтически релевантных дозах, т. е. в тех дозах, при которых не возникают побочные эффекты. Таким образом, стало очевидно, что мемантин отвечает двум основным требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам для лечения деменции: во-первых, он улучшает когнитивные функции и, во-вторых, может замедлять прогрессирование нейродегенеративного процесса.

В клинических исследованиях, проведенных в годы разработки препарата на группах пациентов с **мягкой** (начальной) и **умеренной** деменцией, положительный терапевтический эффект был установлен у 70–75 % пациентов.

В частности K. Ditzler (1991), исследовавший влияние мемантина на познавательные функции обитателей дома престарелых (66 чел.), которые страдали преимущественно сосудистой деменцией от мягкой до средней степени тяжести, обнаружил статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо уже через 2 недели от начала применения препарата (в дозе 20–30 мг/сут), а к окончанию терапевтического курса, продолжавшегося 6 недель, указанные различия оказались еще более выраженными.

Эти результаты были подтверждены также в двойном слепом исследовании M. Pantev, R. Ritter, R. Gortelmeyer (1993). После 4-недельного курса терапии пациенты с мягкой–умеренной деменцией обнаружили статистически значимое улучшение (по сравнению с плацебо) как познавательных способностей, так и возможностей самообслуживания.

В двойном слепом рандомизированном исследовании R. Gortelmeyer и H. Erbler (1992) установили полное совпадение оценок, сделанных психiatром и психологом, об эффективности терапии мемантином у больных с легкой – умеренной тяжестью деменции, получавших в течение 6 недельного курса по 20 мг/сут мемантина.

Специальное исследование клинической эффективности и безопасности применения акатинола мемантина при лечении пациентов с БА было проведено в России (С.И. Гаврилова и др., 1995). Исследование выполнялось на большой группе пациентов с БА (71 чел.) на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции. Продолжительность терапии составила 2 мес., терапевтическая доза препарата – 20 мг/сут. Общее клиническое улучшение (по шка-

ле CGI) разной степени выраженности наблюдалось в 88,7 % случаев. Статистически достоверное улучшение было выявлено по большинству оценивавшихся когнитивных параметров. Особенно важно, что достоверный позитивный терапевтический эффект был установлен также по показателям шкалы GBS (C.G. Gottfries, G. Brane, B. Gullberg, G. Steen, 1982), которая позволяет оценить различные структурные составляющие синдрома деменции, и в частности, нарушения двигательных функций. По окончании 2-месячного курса терапии у больных уменьшались расстройства исполнительных функций, связанных с соблюдением гигиенических процедур, повышалась целенаправленная двигательная активность, уменьшалась аспонтанность. Достоверный терапевтический эффект был установлен, кроме того, по отношению к расстройствам эмоциональных функций: заметно уменьшались эмоциональное обеднение, недостаточность мотиваций, эмоциональная лабильность и др. Позитивный эффект терапии был выявлен также в отношении психопатологических расстройств, которые часто сопровождают синдром деменции при БА, таких как спутанность, страх/паника, тревожность, раздражительность и беспокойство. Как и ожидалось, показатели интеллектуального функционирования в большей мере улучшались у пациентов с мягкой деменцией по сравнению с больными с умеренной тяжестью деменции. В то же время уменьшение нарушений эмоциональных и двигательных функций оказалось наиболее отчетливым у пациентов с более продвинутой (умеренной) деменцией.

Изучение **долговременных эффектов мемантина** при лечении синдрома деменции было впервые проведено R. Gortelmeyer и соавт. (1993). Открытое клиническое исследование, продолжавшееся 12,5 мес., проводилось вслед за 6-недельной фазой двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Долговременное наблюдение за 230 больными с **мягкой – умеренной** тяжестью деменции показало, что познавательные способности пациентов, получавших во время двойной слепой фазы плацебо, после начала лечения мемантином улучшались до уровня пациентов, получавших мемантин с самого начала исследования. В обеих группах при длительном применении мемантина удалось достичь стабилизации познавательных способностей в течение всего периода лечения, т. е. более года.

Результаты анализа **безопасности** акатинола мемантина (ISS, 2000) подтвердили, что мемантин не изменяет клинко-химические лабораторные параметры. В течение 16 лет применения препарата в клинической практике спонтанно сообщено лишь о 33 случаях нежелательных явлений, которые могли иметь возможную или вероятную взаимосвязь с применением мемантина. К ним относятся: моторное беспокойство, нарушение сна, головокружение, тяжесть в голове, тошнота. В отдельных случаях отмечалось снижение порога судорожной активности. По мнению исследователей, эти симптомы, как правило, были преходящими, и в большинстве случаев их можно избежать с помощью более медленного наращивания дозировок.

Особый интерес представляют результаты клинических исследований, проведенных с целью изучения клинической эффективности акатинола мемантина у больных с **умеренно-тяжелой и тяжелой** деменцией (B. Winblad, N. Poritis, 1999; E. Ruther et al., 2000; С.И. Гаврилова и др., 2003; С.И. Гаврилова и др., 2005). Результаты последнего сравнительного клинического исследования в зна-

чительной мере совпадают с данными B. Winblad и соавт. (1999) и E. Ruether и соавт. (2000) и свидетельствуют о сохранении на протяжении полугодовой терапии когнитивного функционирования пациентов с тяжелой деменцией на уровне, предшествующем началу лечения, а также о поддержании возможностей физического самообслуживания и об уменьшении выраженности ряда поведенческих и психотических симптомов деменции.

В связи с улучшением ранней диагностики БА в настоящее время происходит увеличение обращаемости за лечебной помощью пациентов, находящихся на начальном этапе развития болезни, что диктует необходимость выбора наиболее адекватного терапевтического подхода для этого контингента больных.

Цель настоящей работы состояла в изучении эффективности и безопасности терапии акатинолом мемантином у пациентов БА на стадии мягкой деменции.

БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, включавшиеся в исследование, должны были соответствовать международным критериям диагностики БА – МКБ-10 (WHO, 1992) и NINCDS/ADRDA* (G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein и соавт., 1984). Все пациенты должны были, кроме того, соответствовать критериям мягкой деменции по шкале CDR (Clinical Dementia Rating) (J.C. Morris, 1993) с оценкой исходного состояния когнитивных функций по шкале MMSE в диапазоне от 18 до 24 баллов. Обязательным условием включения больных в исследование было проведение КТ- или МРТ-исследования головного мозга и проведение необходимых клинических и лабораторных исследований для исключения иных возможных причин деменции. Критериями исключения были: наличие психотической симптоматики, депрессии (оценка по шкале Гамильтона более 18 баллов), а также тяжелого или нестабильного соматического заболевания.

Продолжительность курсовой терапии составила 6 мес. Начальная доза равнялась 5 мг 1 раз в день. Каждые 5 дней дозу повышали на 5 мг до терапевтической – 20 мг/сут., распределявшейся на 2 приема – по 10 мг утром и днем.

Оценка терапевтических эффектов осуществлялась 3 раза в течение курса терапии (на 0 день, спустя 3 мес. и 6 мес. терапии) по следующим шкалам:

- 1) CGI (шкала общего клинического впечатления);
- 2) MMSE (шкала оценки когнитивного статуса);
- 3) ADAS-cog (шкала оценки нарушений когнитивных функций при БА);
- 4) IADL (шкала оценки повседневной активности);
- 5) BEHAVE-AD (шкала оценки поведенческих нарушений при БА).

Когорта больных, получавших акатинол мемантин, состояла из 38 пациентов (16 мужчин, 22 женщины) с пресенильным (14 чел.) и сенильным (24 чел.) типами БА. Возраст больных колебался в пределах от 51 до 86 лет. Средняя групповая оценка по шкале MMSE к началу терапии составляла $21,1 \pm 2,0$ балла (табл. 1).

Характеристика группы больных, включенных в исследование, по основным клинко-демографическим параметрам представлена в таблице 1. В терапевтической группе преобладали больные в возрасте к началу терапии 65 лет и старше, только 6 пациентов были моложе 65 лет. Средний возраст пациентов в исследованной группе составлял $71,6 \pm 8,2$ года. Средний возраст к моменту появ-

* – исследовательская группа Института неинфекционных расстройств и инсульта и Ассоциации болезни Альцгеймера

Таблица 1. Распределение больных в терапевтической группе по основным клиническим и демографическим параметрам (n = 38)

Параметры	Количество (%)
Пол:	
мужской	16 (42,1)
женский	22 (57,9)
Возраст к началу терапии:	
< 65 лет	6 (15,8)
≥ 65 лет	32 (84,2)
Средний возраст (годы)	71,6 ± 8,2 (51–86)
Средний возраст появления инициальных симптомов	67,3 ± 7,7 (47–80)
Средний возраст к началу мягкой деменции	69,3 ± 7,8 (50–81)
Уровень образования:	
начальное	2 (5,3)
среднее	11 (28,9)
высшее	25 (65,8)
Клинический тип БА:	
пресенильный	14 (36,8)
сенильный	24 (63,2)
Средняя оценка по MMSE (баллы)	21,1 ± 2,0
Сопутствующая церебрально-сосудистая патология	10 (26,3)
Артериальная гипертензия	25 (65,8)
Кардиальная патология	18 (47,6)

ления наиболее ранних симптомов БА равнялся 67,3 ± 7,7 года (от 47 до 80 лет), а средний возраст к началу мягкой деменции – 69,3 ± 7,8 года (от 50 лет до 81 года). Лиц с высшим образованием в исследуемой группе оказалось существенно больше, чем со средним и начальным (соответственно 25, 12 и 2 чел.) Сопутствующая нерезко выраженная церебрально-сосудистая патология выявлена в 10 случаях (26,3 %). Артериальная гипертензия обнаружена у 25 больных (65,8 %). Кардиальная патология, проявлявшаяся, главным образом, атеросклеротическим кардиосклерозом, нарушением проводимости (атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой) и ритма (по типу единичных желудочковых или предсердных экстрасистол) установлена у 18 пациентов (47,6 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности терапии по шкале общего клинического впечатления (CGI)

Улучшение общего клинического состояния разной степени выраженности отмечено уже к окончанию 3 мес. терапии в 76,3 % случаев. Улучшение характеризовалось как умеренное в 34,2 % и как минимальное – в 42,1 % случаев (рис. 1).

К окончанию 6-месячного курса лечения частота улучшения различной степени выраженности сохранилась на уровне, достигнутом к окончанию

Рис. 1. Эффективность терапии акатинолом мемантином у больных БА по общему клиническому впечатлению (шкала CGI)

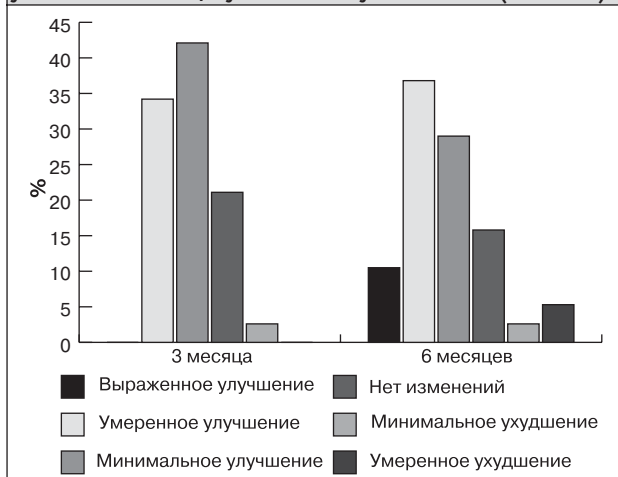
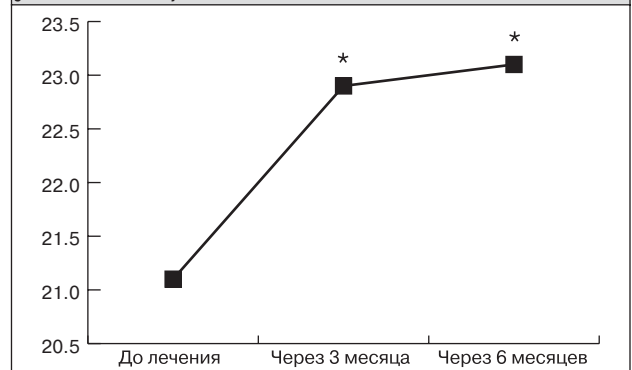


Рис. 2. Оценка терапевтической динамики когнитивного функционирования (средне-групповая оценка по шкале MMSE) у больных БА в процессе лечения акатинолом мемантином



Примечание. Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии: * – $p < 0,01$

3 мес. терапии – 76,3 %. Однако возросла частота умеренного улучшения (до 36,8 %), а в 10,5 % случаев было достигнуто выраженное улучшение.

Минимальное ухудшение через 3 месяца лечения имело место в 1 случае, (2,6 %) и через 6 месяцев лечения отмечено ухудшение минимальной (в 1 случае – 2,6 %) и умеренной степени (в 2-х случаях – 5,3 %) у пациентов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ (ПО ШКАЛЕ MMSE)

Динамика среднего группового суммарного показателя по шкале MMSE свидетельствовала об улучшении когнитивных функций на протяжении всего курса терапии. Статистически достоверным по сравнению с оценкой до начала лечения оказалось улучшение среднего суммарного показателя как к окончанию 3 месяцев терапии, так и к моменту ее завершения (рис. 2), причём наиболее интенсивный рост показателей по этой шкале отмечался на протяжении первых 3 месяцев лечения.

К окончанию 3 месяцев терапии статистически достоверно улучшились такие показатели, как ориентировка во времени, ориентировка в месте, внимание и счёт (в тесте с последовательным вычитанием от 100 по 7), опосредованное воспроизведение заученных слов после интерференции и повторная речь (табл. 2). К окончанию курса лечения степень улучшения большинства указанных показателей продолжала нарастать, хотя и не столь значительно, как на протяжении первой половины терапевтического курса.

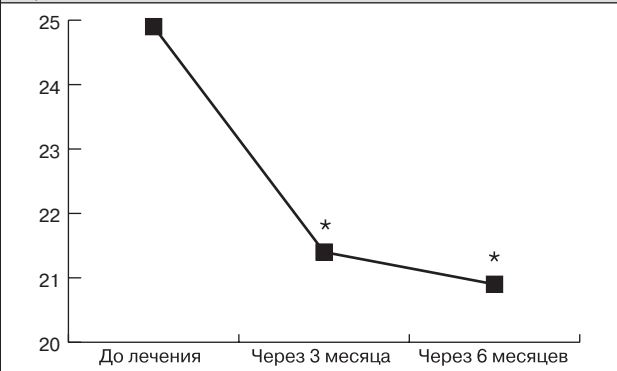
Таблица 2. Оценка эффектов акатинола мемантина по шкале MMSE

Параметры	Месяцы терапии		
	0	3	6
Ориентировка во времени	3,0 ± 1,3	3,7 ± 1,2*	3,7 ± 1,2*
Ориентировка в месте	4,1 ± 0,7	4,4 ± 0,6*	4,5 ± 0,8*
Повторение трех слов	3,0 ± 0	3,0 ± 0	3,0 ± 0
Внимание и счет	2,3 ± 1,3	2,7 ± 1,4*	2,5 ± 1,5
Воспроизведение после интерференции	0,8 ± 0,8	1,3 ± 0,8*	1,4 ± 0,8*
Называние двух предметов	2,0 ± 0	2,0 ± 0	2,0 ± 0
Повторная речь	0,3 ± 0,5	0,5 ± 0,5*	0,6 ± 0,7*
Выполнение трёх команд	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,4
Выполнение письменного задания	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,4
Письменная речь	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,9
Имитация рисунка	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,7 ± 1,4
Суммарная оценка	20,9 ± 1,9	22,9 ± 2,7*	23,4 ± 2,8*

Примечание. * – достоверность различий ($p < 0,05$) с начальной оценкой

Эффективен при болезни Альцгеймера
и других типах деменции

Рис. 3. Оценка терапевтической динамики нарушений когнитивных функций (средне-групповая оценка по шкале ADAS-cog) у больных БА в процессе лечения акатинолом мемантином



Примечание. Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии: * – $p < 0,01$

Оценка терапевтической динамики нарушений когнитивных функций (по шкале ADAS-cog)

Анализ эффективности терапии по шкале ADAS-cog подтвердил результаты, полученные при оценке когнитивного функционирования по шкале MMSE. Суммарный групповой показатель шкалы ADAS-cog, указывающий на выраженность нарушения когнитивных функций, улучшался на протяжении всего периода исследования. Различия по сравнению с исходной оценкой достигали уровня статистической достоверности к 3 месяцам терапии и оставались на статистически достоверном уровне вплоть до 6 месяцев лечения (рис. 3).

На статистически значимом уровне уже к 3 месяцам лечения улучшилась способность помнить задания по тестам, запоминать и выполнять многокомпонентные действия, ориентировка в месте, времени, собственной личности, уменьшилось затруднение поиска слов при произвольной речи (табл. 3).

К окончанию 6 месяцев курса лечения все вышеуказанные показатели оставались на статистически достоверном уровне. Помимо этого статистически значимой величины достигло улучшение способности называть предметы и пальцы рук, а также способность копировать геометрические фигуры.

Наибольшая интенсивность нарастания терапевтического эффекта также отмечалась в первой половине курса лечения.

Оценка терапевтической динамики нарушений повседневной активности (по шкале IADL)

Суммарный групповой показатель нарушений повседневной активности, оценивающий способ-

Таблица 3. Оценка эффектов акатинола мемантина по шкале ADAS-cog			
Параметры	Месяцы терапии		
	0	3	6
Речевые способности	1,0 ± 0,7	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,6
Понимание разговорного языка	1,0 ± 0,8	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,4*
Способность помнить задания по тестам	1,3 ± 1,0	0,9 ± 0,6*	0,8 ± 0,5*
Затруднение поиска слов при произвольной речи	1,5 ± 1,0	1,1 ± 0,7*	1,0 ± 0,7*
Выполнение команд	1,3 ± 0,8	1,0 ± 1,6*	1,0 ± 0,6*
Называние предметов и пальцев рук	1,6 ± 1,1	1,3 ± 1,6	1,2 ± 1,0*
Практическое задание на построение	1,3 ± 1,0	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,8
Практическое задание по идентификации	1,6 ± 0,9	1,3 ± 0,8*	1,3 ± 0,8*
Ориентировка	3,1 ± 1,5	2,6 ± 1,6*	2,2 ± 2,3*
Запоминание слов	6,3 ± 1,0	5,9 ± 1,2	5,9 ± 1,2
Узнавание слов	4,9 ± 2,8	3,3 ± 2,5	4,2 ± 2,1*
Суммарная оценка	24,4 ± 7,1	21,2 ± 5,8*	20,3 ± 5,6*

Примечание. * – достоверность различий ($p < 0,05$) с начальной оценкой

Радость жизни

АКАТИНОЛ. Продли меня



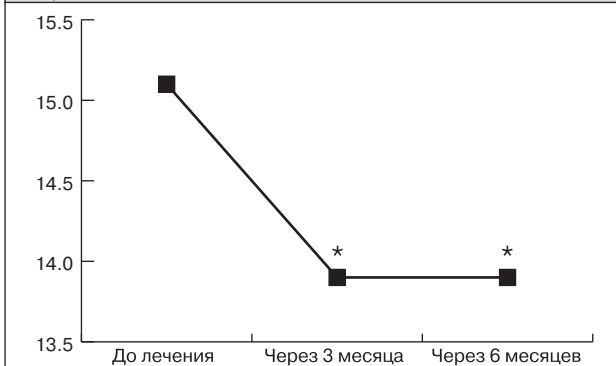
- Значительное улучшение когнитивных функций
- Нейропротективный эффект
- Хорошая переносимость при длительном применении



Представительство
«Мерц Фарма ГмБХ и Ко.КГаА» в России
Тел.: (495) 257-3810
www.merz.ru

Рег.удостоверение П № 014961/01
от 11.04.2007

Рис. 4. Оценка терапевтической динамики нарушений повседневной активности (средне-групповая оценка по шкале IADL) у больных БА в процессе лечения акатином мемантином



Примечание. Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии: * — $p < 0,05$

ность пользоваться предметами домашнего обихода, улучшался до уровня статистической значимости к 3 месяцам лечения и оставался на достигнутом уровне к 6 месяцам терапии (рис. 4).

К 3 месяцам терапии статистически достоверно улучшилась способность пользоваться телефоном, производить покупки, готовить пищу, участвовать в ведении домашнего хозяйства, справляться с приёмом лекарственных препаратов в назначенное время (табл. 4).

К окончанию курса лечения помимо улучшения указанных функций статистически достоверного уровня достигли показатели улучшения способности стирать белье и пользоваться общественным транспортом.

Наиболее интенсивное нарастание терапевтического эффекта в отношении повседневного функционирования больных также отмечалось на протяжении первых 3 месяцев лечения, а в дальнейшем наблюдалась стабилизация терапевтического эффекта.

Оценка терапевтической динамики поведенческих нарушений (по шкале BEHAVE-AD)

Суммарная оценка поведенческих расстройств, оценивавшихся по шкале BEHAVE-AD, улучшалась на протяжении всего 6-месячного курса лечения, достигнув статистически достоверного значения уже к 3 месяцам терапии (рис. 5).

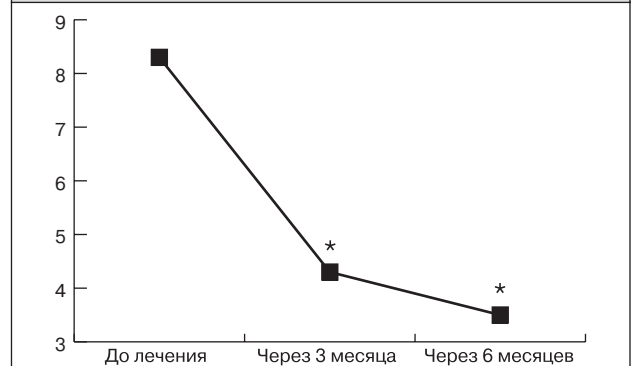
У большей части больных отмечалась редукция нарушений суточного ритма сна-бодрствования: к 3 месяцам терапии улучшение отмечено в 89,5 % случаев, к 6 месяцам — у 92,1 % пациентов, имевших указанные расстройства (рис. 5).

Уменьшение выраженности симптомов пониженного настроения, плаксивости, страха и тревоги в структуре деменции отмечалось на протяжении всего курса лечения. Наиболее существенное

Параметры	Месяцы терапии		
	0	3	6
Способность пользоваться телефоном	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,6*	0,9 ± 0,6*
Покупки	2,0 ± 0,6	0,7 ± 0,6*	0,9 ± 0,4*
Приготовление пищи	1,9 ± 0,8	1,6 ± 0,8*	1,6 ± 0*
Домашнее хозяйство	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,7*	1,5 ± 0,7*
Стирка	1,7 ± 0,7	1,5 ± 0,6*	1,5 ± 0,6*
Способ передвижения	2,0 ± 0,8	1,8 ± 0,7	1,7 ± 0,8*
Ответственность за приём лекарств	2,1 ± 0,7	1,8 ± 0,7*	1,7 ± 0,8*
Способность вести финансовые дела	2,3 ± 0,6	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,7*
Суммарная оценка	15,2 ± 4,0	13,7 ± 4,2*	13,6 ± 4,6*

Примечание. * — достоверность различий ($p < 0,05$) с начальной оценкой

Рис. 5. Оценка терапевтической динамики поведенческих нарушений (средне-групповая оценка по шкале BEHAVE-AD) у больных БА в процессе лечения акатином мемантином



Примечание. Различия достоверны по сравнению с оценкой до начала терапии: * — $p < 0,01$

улучшение отмечено в отношении проявлений плаксивости: если к 3 месяцам терапии уменьшение выраженности плаксивости отмечено на 66,7 % по сравнению с исходной оценкой, то к 6 месяцам лечения степень уменьшения составила 83,3 %. Редуцировались также симптомы пониженного настроения, хотя и в несколько меньшей степени: к середине курса лечения их выраженность снизилась на 43,8 %, к его окончанию — на 50,0 % (рис. 6).

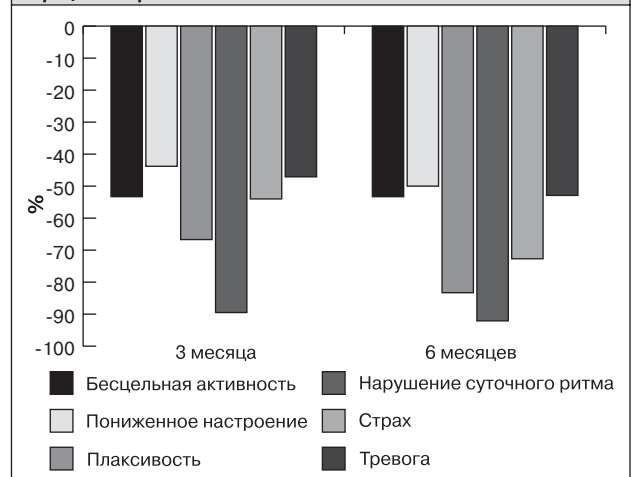
Отмечена существенная редукция симптомов страха: на 54,0 % по сравнению с исходным уровнем к середине курса лечения и на 72,7 % — к его окончанию. Проявления тревоги также возникали значительно реже, при этом темп убывания тревожной симптоматики был наиболее заметен в первой половине курса терапии (к 3 месяцам лечения симптомы тревоги редуцировались на 47,1 %, к 6 месяцам — на 52,9 %).

В результате терапии в значительной степени уменьшались проявления бесцельной активности, составив уже к 3 месяцам терапии 53,3 % и оставаясь на достигнутом уровне к 6 месяцам лечения.

Нежелательные явления

У одной пациентки, ранее имевшей психотические расстройства (паранойяльные идеи ревности на фоне депрессивного аффекта), на 5-ом месяце лечения отмечено нарастание той же симптоматики — депрессии, бредовых идей ревности с присоединением агрессивного поведения. Указанные проявления сопровождалось ухудшением когни-

Рис. 6. Редукция поведенческих нарушений по отношению к исходным показателям (в %) по шкале BEHAVE-AD у больных БА в процессе терапии акатином мемантином



тивного функционирования и повседневной активности.

Два пациента в период лечения перенесли бытовые травмы: в 1-ом случае – перелом ребер, осложнившимся гемотораксом в середине курса лечения, во 2-ом – перелом шейки бедра на 4-ом месяце терапии. На общее клиническое состояние этих пациентов после полученных травм в значительной степени оказала влияние соматическая декомпенсация, что привело соответственно к минимальному и умеренному ухудшению по шкале CGI к моменту окончания курса лечения. Показатели когнитивного статуса и повседневной активности у этих пациентов в течение 2-ой половины курса лечения также ухудшились.

ВЫВОДЫ

Результаты 6-месячной курсовой терапии акатинолом мемантином (в дозе 20 мг/сут) у пациентов с БА, находящихся на этапе мягкой деменции, показали несомненную эффективность и безопасность терапии данным препаратом при болезни Альцгеймера.

В процессе терапии улучшалось как общее клиническое состояние, так и отдельные составляющие когнитивного и поведенческого функционирования больных.

К окончанию курса лечения клиническое состояние 76,3 % пациентов улучшилось, причём у 47,3 % больных было достигнуто умеренное и значительное улучшение.

Состояние когнитивных функций и повседневная активность больных улучшались на протяжении всего 6-месячного курса терапии. Лечение акатинолом мемантином привело к статистически достоверному улучшению таких показателей когнитивного функционирования, как ориентировка во времени и месте, внимание и счёт, воспроизведение после интерференции и повторная речь (оценка по шкале MMSE); способность помнить задания по тестам, запоминать и выполнять многокомпонентные действия, ориентировка, произвольная речь, способности называния предметов и пальцев рук, а также способность копировать геометрические фигуры (оценка по шкале ADAS-cog).

В результате лечения акатинолом мемантином отмечено статистически достоверное улучшение всех показателей повседневной активности больных – способность пользоваться телефоном, производить покупки, готовить пищу, стирать, участвовать в ведении домашнего хозяйства, справляться с приёмом лекарственных препаратов в назначенное время, способность пользоваться общественным транспортом (оценка по шкале IADL).

Лечение акатинолом мемантином сопровождалось значительным уменьшением выраженности поведенческих нарушений: более чем в половине случаев произошло уменьшение проявлений бесцельной активности. У большей части больных отмечена редукция нарушений суточного ритма сна-бодрствования. Достоверно уменьшались частота и выраженность аффективных нарушений – пониженного настроения, плаксивости, а также чувства страха и тревоги (оценка по шкале BEHAVE-AD).

Лечение акатинолом мемантином, как правило, не сопровождалось нежелательными явлениями, однако следует отметить возможность обострения

в процессе терапии психотической симптоматики, имевшей место до начала лечения.

В связи с несомненной эффективностью и безопасностью терапии акатинолом мемантином может быть рекомендован для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера не только на стадии умеренной и тяжёлой, но и на этапе мягкой деменции. При наличии в структуре деменции нарушений праксиса и моторики акатинолом мемантином может быть рекомендован как препарат выбора.

Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003; 319.
2. Гаврилова С.И., Жариков Г.А., Калын Я.Б., Колыхалов И.В., Михайлова Н.М., Рощина И.Ф., Селезнева Н.Д. Акатинол мемантин – новая стратегия лечения болезни Альцгеймера. В кн. Болезнь Альцгеймера и старение. Материалы III Российской конференции / Под ред. Гавриловой С.И. М.: 2003; 54–66.
3. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В., Михайлова Н.М., Рощина И.Ф., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А., Радзивилл Г.Г. Акатинол мемантин – модулятор глутаматергической системы в лечении деменций альцгеймеровского типа // Социальн и клинич психиатр 1995; 2: 78–89.
4. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. и др. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжёлой и тяжёлой деменции: результаты 26 недельного исследования эффективности и безопасности препарата акатинол мемантин // Журн невропат и психиатр им. С.С. Корсакова. 2005.; 2: 72–76.
5. Chui D.W. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death // Trends Neurosci 1995; 18: 58–60.
6. Ditzer K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome // Drug Res 1991 41: 73–78.
7. Double A. Pharmacology and Therapeutics. 1999; 81: 3: 163–221.
8. Gortelmeyer R., Erbler H. Memantine in treatment of mild to moderate dementia syndrome // Drug Res 1992; 904–913.
9. Gortelmeyer R., Pantev M., Parsons C.G., Quack G. The treatment of dementia syndrome with Akatinol Memantine, a modulator of the glutamatergic system // In: Wild K. (Hrsg.): Spektrum der Neurorehabilitation. 1993; 50–56.
10. Gottfries C.G., Brane G., Gullberg B., Steen G. A new rating scale for dementia syndromes // Arch Gerontol Geriatr 1982; 311–330.
11. Greenamyre J.T., Penney J.B., D'Amato C.J., Young A.B. J.Neurochem 1987; 48: 2: 543–551.
12. ISS Integrated Summary of Safety for Memantine (Merz + Co.), 2000.
13. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease // Neurology 1984; 34: 939–944.
14. Miguel Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Quack G., Cacabelos R. Protection by memantine against Ab (1-40)-induced neurodegeneration in CA1 subfield // Neurobiol Aging 1998; 19: 542.
15. Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules // Neurology 1993; 43: 2412–2413.
16. Pantev M., Ritter R., Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment // Z. Gerontopsychologie und psychiatry 1993; 6: 103–117.
17. Rothman S.M., Olney J.W. Excitotoxicity and the NMDA receptors // Trends Neurosci 1987; 10: 299–302.
18. Ruther E., Glaser A., Bleich S. et al. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine // Pharmacopsychiatry 2000; 33: 103–108.
19. Wenk G.L., Danysz W., Mobley S. L. Investigations of neurotoxicity and neuroprotection within the nucleus basalis of the rat // Brain Res 1994; 655: 7–11.
20. Wenk G.L., Danysz W., Mobley S. L. MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis // Eur J Pharmacol 1995; 293: 267–270.
21. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9 M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine) // Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14: 135–146.
22. World Health Organization. International Classification of Disease, 10th revision. Geneva, Switzerland: WHO, 1992.