

НЕ ДОЗВОЛЯЙ спогадам зникати



МЕМОКС

МЕМАНТИН

- Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу¹
- Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину²
- Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія)³

 **acino**
Швейцарські стандарти якості

UA-MEMOX-14082019-017

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС

Діюча речовина. Мемантин, Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг, **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при деменції, **Фармакологічні властивості.** Мемантин являє собою потенціалізуючий, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів, **Показання.** Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм, **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату, **Побічні реакції.** Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо, **Категорія відпуску.** За рецептом, **Р.п. МОЗ України:** № UA/13188/01/01, № UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 р. № 1664, **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and ther dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32, 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin.Report, Jan, 2007, Summary, p. 8, 3. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс, Р.п. МОЗ України: № UA/13188/01/01, № UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 р. № 1664.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування

А.Р. Хиць

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Актуальність проблеми

Деменція являє собою глобальну проблему системи охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі налічується близько 50 млн осіб із деменцією, і щорічно відмічають майже 10 млн нових випадків захворювання. Це одна з основних причин інвалідності та залежності в осіб похилого віку в усьому світі, яка чинить негативний фізичний, психологічний, соціальний та економічний вплив не тільки на пацієнтів із цим захворюванням, але й на осіб, що здійснюють догляд за ними, та суспільство в цілому [1].

З віком зміни відбуваються в усьому організмі, включаючи головний мозок. Особам похилого віку для вивчення нового звичай потрібно більше часу, вони гірше запам'ятовують інформацію, можуть втрачати дрібні речі. Зазвичай це ознаки легкої забудькуватості, а не серйозні проблеми з пам'яттю, характерні для хвороби Альцгеймера (ХА). Деменція не є нормальним процесом старіння. Тим не менш, за оцінками Товариства боротьби з хворобою Альцгеймера (Alzheimer's Society), 5–20% осіб віком старше 65 років мають помірні когнітивні порушення (ПКП). Це не є деменцією, але у більшості випадків ПКП прогресують і з часом трансформуються у деменцію [1, 2].

Коли людина починає відчувати втрату пам'яті та інші ознаки когнітивного зниження, це викликає стрес, відчуття невизначеності і стає нелегким випробуванням для пацієнта, членів його сім'ї, друзів, опікунів і навіть медичних працівників. Тому незалежно від того, яка причина когнітивних порушень, важливо якомога швидше з'ясувати, як це впливає на когнітивну функцію людини, щоб можна було своєчасно розробити відповідний план лікування.

Критерії діагностики

Згідно з останнім переглядом Посібника з діагностики та статистики психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases — DSM)-V під когнітивним розладом розуміють зниження порівняно з преморбідним рівнем однієї чи кількох вищих мозкових функцій: сприйняття, пам'ять, психомоторна функція (пракис), мова, увага, керуючі функції, соціальний інтелект (табл. 1, 2) [3].

Національний інститут США з проблем старіння (National Institute on Aging) визначає ПКП як стан, при якому у людини наявні незначні проблеми з когнітивними здібностями, такими як пам'ять або мислення. Ці труднощі гірші, ніж зазвичай можна очікувати у здорових людей аналогічного віку, однак вони не настільки серйозні, щоб істотно заважати повсякденному життю, і тому не визначаються як деменція. Наприклад особи з ПКП не відчувають змін особистості чи інших проблем, характерних для ХА, вони все ще можуть піклуватися про себе та виконувати звичну повсякденну діяльність [4].

Для синдрому ПКП визначено чіткі діагностичні критерії (Petersen R., Touchon J., 2005) [5]:

- скарги на когнітивні порушення, висловлені пацієнтом та/або його найближчим оточенням (останнє краще);
- ознаки прогресуючого погіршення когнітивних функцій протягом останнього 1 року;
- об'єктивні свідчення когнітивних порушень, отримані за допомогою нейропсихологічних тестів;
- відносне збереження звичних для пацієнта форм повсякденної активності (можуть бути труднощі лише у складних і незвичних для пацієнта видах діяльності);

- відсутність деменції — результат за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-mental State Examination — MMSE) становить ≥ 24 балів.

Діагностичні тести — простий інструмент для виявлення деменції

У багатьох випадках ранні прояви деменції залишаються поза увагою лікарів, і захворювання розпізнається лише на пізніх стадіях, коли у пацієнта вже наявні психотичні зміни, в той час як запідозрити деменцію у пацієнта можна за допомогою простих та доступних

Таблиця 1 Когнітивні функції [3]

Функція	Визначення
Сприйняття (гнозис)	Здатність сприймати та розпізнавати інформацію, що надходить від органів чуття
Пам'ять	Здатність запам'ятовувати, зберігати та багаторазово відтворювати отриману інформацію
Психомоторна функція (пракис)	Здатність складати, зберігати та виконувати рухові програми
Мова	Здатність до вербальної комунікації, включаючи розуміння зверненої мови, побудова власного мовного висловлювання, читання та письмо
Увага	Здатність своєчасно реагувати на сигнали, що надходять з органів чуття, концентруватися і зберігати протягом необхідного часу розумову працездатність, розділяти інформаційні потоки
Керуючі функції	Здатність до планування та контролю пізнавальної діяльності та поведінки, включаючи вибір мети (цілепокладання), побудова програми (програмування), перехід з одного етапу програми на інший (перемикання, інтелектуальна гнучкість) та зіставлення отриманого результату з метою (контроль)
Соціальний інтелект	Здатність до розуміння емоцій та логіки інших людей

Таблиця 2 Критерії діагностики когнітивних порушень за DSM V [3]

Тяжкість порушень	Критерій
Синдром ПКП (помірний нейрокогнітивний розлад)	Невелике зниження порівняно з колишнім рівнем однієї або декількох когнітивних функцій (увага, керуючі функції, пам'ять, мова, пракис, гнозис, соціальний інтелект), яке підтверджується скаргами пацієнта, інформацією від третіх осіб, включаючи лікаря, нейропсихологічними тестами або незалежною клінічною оцінкою. Когнітивні порушення не позбавляють пацієнта незалежності у повсякденній діяльності (у тому числі у складних її видах, наприклад при здійсненні фінансових операцій або прийомі ліків). Пацієнт залишається незалежним, проте повсякденна діяльність може вимагати від нього більших зусиль, ніж раніше, або застосування спеціальних стратегій подолання труднощів, що виникають. Когнітивні порушення наявні не лише під час делірію. Когнітивні порушення не пов'язані з іншими психічними розладами, наприклад з депресією або шизофренією
Виразений нейрокогнітивний розлад	Значне зниження порівняно з колишнім рівнем однієї або кількох когнітивних функцій (увага, керуючі функції, пам'ять, мова, пракис, гнозис, соціальний інтелект), яке підтверджується скаргами пацієнта, інформацією від третіх осіб, включаючи лікаря; нейропсихологічними тестами або незалежною клінічною оцінкою. Когнітивні порушення позбавляють пацієнта незалежності у повсякденній діяльності (як мінімум у складних її видах, наприклад при здійсненні фінансових операцій або прийомі ліків). Когнітивні порушення наявні не лише під час делірію. Когнітивні порушення не пов'язані з іншими психічними розладами, наприклад з депресією або шизофренією

Рисунок Коротка шкала оцінки психічного статусу Mini-Cog (адаптовано з Tsoi K.K.F. et al., 2015) [4]



діагностичних інструментів. Найчастіше застосовуваний з них — MMSE, але, як показав систематичний огляд та метааналіз 11 скринінгових тестів, що застосовували у 149 дослідженнях за участю >49 тис. учасників, крім MMSE існує багато інших тестів для виявлення деменції з високою діагностичною ефективністю [6]. Зокрема, тест Mini-Cog (рисунк) і модифікована когнітивна Адденбрукська шкала (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised) визнані найкращими альтернативними скринінговими тестами на деменцію, а Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment) — найкращою альтернативою для діагностики легких когнітивних порушень [7].

Сучасні тенденції лікування

Відмінною рисою ХА є повільно прогресуюча загибель нервових клітин з атрофією відповідних відділів головного мозку, що поступово прогресує. Ключовим фактором у цьому патологічному процесі є накопичення позаклітинних амілоїдних бляшок навколо нейронів та гліальних елементів тканини головного мозку, які складаються з нерозчинних відкладень β -амілоїду — нейротоксичного пептиду, який утворюється з трансмембранного білка — попередника амілоїду [8, 9]. Загибель нервових клітин, у свою чергу, призводить до зміни функції моноамінергічних нейронних систем, що виділяють глутамат, норепінефрин і серотонін, і пригнічення синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну, що зумовлює погіршення діяльності холінергічних рецепторів, зміну чутливості глутаматних рецепторів та ранні когнітивні порушення. Окрім того, вивільнений глутамат також призводить до хронічної субпорогової активації NMDA-рецепторів — хронічна ексайтотоксичність глутамату, як наслідок відбувається нейродегенерація за рахунок входження в клітину токсичної кількості іонів кальцію та активації каскаду патологічних реакцій — оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та апоптозу. Ця патогенетична концепція ХА і є основою для підбору сучасної стратегії лікування пацієнтів.

На сьогодні для рутинної фармакотерапії ХА показано застосування двох класів препаратів — інгібіторів ацетилхолінестерази (іАХЕ) (донепезил, ривастигмін, галантамін) та антагоністів N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторів, до представників яких належить мемантин. Ці препарати включені до базисної терапії ХА та показані до застосування одразу, як тільки буде встановлено діагноз «деменція», обов'язково постійно та максимально тривало (пожиттєво). У рекомендаціях Управління з контролю за харчовими продуктами і

лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) застосування цих препаратів рекомендовано при ХА різного ступеня тяжкості (табл. 3) [10]. У гайдлайні Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) ці препарати рекомендовані при лікуванні найпоширеніших форм деменції, включаючи її розвиток на тлі деменції Альцгеймерівського типу, судинної деменції, деменції з тільцями Леві та деменції при хворобі Паркінсона (табл. 4) [11]. Сучасні дані свідчать, що обидва типи ліків допомагають контролювати симптоми деменції, але працюють різними способами.

Препарати іАХЕ — базисна терапія ХА, яка схвалена для лікування при легкому та помірному перебігу захворювання. За даними попередніх досліджень, застосування іАХЕ знижувало прогресування ХА в довгостроковій перспективі [10, 11]. Однак сучасні дані свідчать, що хоча терапія іАХЕ є ефективною, але їх застосування асоціюється з розвитком побічних ефектів, які включають ризик шлунково-кишкової кровотечі, особливо у пацієнтів з виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки або у тих, хто приймає протизапальні препарати, а також брадикардію або блокаду серця у хворих з/без серцевої недостатності, загострення бронхіальної астми або іншого захворювання легень та обструкцію відтоку сечі. Саме тому відповідно до вітчизняного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція», розробленого з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, при лікуванні ХА та наявності побічних ефектів чи протипоказів до іАХЕ перевагу слід надавати мемантину (табл. 5) [12].

Мемантин — перший клінічно доступний антагоніст глутамату для корекції когнітивних та поведінкових порушень при нейродегенеративних захворюваннях, який рекомендований як базова терапія деменції при ХА на різних її стадіях — від легкого ступеня до тяжких форм. Виступаючи в якості неконкурентного потенціалізалежного швидкого антагоніста NMDA-рецепторів з помірною афінністю, основна його дія полягає в зворотному блокуванні постсинаптичних глутаматних рецепторів. Відомо, що глутамат у нормі бере участь у процесах, пов'язаних із функціонуванням систем пам'яті та навчання. У разі розвитку деменції система глутаматної нейротрансмісії зазнає ряду змін, відбувається її значна активація, що призводить до гіперстимуляції постсинаптичних рецепторів. Це, у свою чергу, викликає ефект ексайтотоксичності — патологічного процесу, що викликає пошкодження та загибель нервових клітин під впливом нейромедіаторів, здатних гіперактивувати NMDA- та AMPA-рецептори, як правило, в результаті

Таблиця 3 Базові препарати для лікування деменції Альцгеймерівського типу (FDA, 2019) [10]

Базові препарати для лікування деменції Альцгеймерівського типу			
Призначення	Застосування	Механізм дії	Найбільш поширені побічні ефекти
Мемантин	Помірна та тяжка ХА	Антагоніст NMDA-рецепторів	Запаморочення, головний біль, обстипація, сплутаність свідомості
Донепезил + мемантин	Помірна та тяжка ХА	іАХЕ + антагоніст NMDA-рецепторів	Нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, обстипація, сплутаність свідомості
Донепезил	Легка, помірна та тяжка ХА	іАХЕ	Нудота, блювання, діарея
Ривастигмін	Легка, помірна та тяжка ХА	іАХЕ	Нудота, блювання, діарея, збільшення маси тіла, втрата апетиту, м'язова слабкість
Галантамін	Легка та помірна ХА	іАХЕ	Нудота, блювання, діарея, зменшення маси тіла, втрата апетиту

Таблиця 4 Рекомендації NICE щодо лікування деменції [11]

Група пацієнтів	Лікування деменції		
	Перебіг ХА		
	Легка	Помірна	Тяжка
Пацієнти з вперше встановленою ХА	Рекомендовано в якості монотерапії: • донепезил; • галантамін; • ривастигмін		Рекомендовано в якості монотерапії: • мемантин
Пацієнти, які не переносять iAXE	Рекомендовано в якості монотерапії: • мемантин		
Пацієнти, які застосовують iAXE	Розглянути можливість додаткової терапії: • мемантин		Запропонувати як засіб додаткової терапії: • мемантин
	Рекомендовано не відмінити терапію iAXE лише через тяжкість проявів хвороби		

Таблиця 5 Вітчизняні рекомендації: Уніфікований протокол медичної допомоги при деменції (МОЗ України, 2016) [12]

Клінічна ситуація	Лікування
Тяжкі форми деменції Альцгеймерівського типу	Мемантин
Помірні форми деменції Альцгеймерівського типу, коли наявна непереносимість iAXE або є протипоказання до їх застосування	Мемантин
Поведінкові порушення при деменції Альцгеймерівського типу, зокрема агресії/ажитації	Мемантин
Легкі та помірні форми ХА	iAXE

Таблиця 6 Рекомендовані дози мемантину, мг/добу [19]

Показання	1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень і далі, для тривалого застосування
Деменція Альцгеймерівського типу	5	10	15	20

надмірного входу кальцію в нервову клітину. Мемантин запобігає патологічному припливу іонів кальцію, не порушуючи при цьому фізіологічну нейротрансмісію, важливу для процесів навчання, пам'яті та підвищення повсякденної активності. За рахунок цього переривається каскад нейродегенерації, викликаний інфлюксом кальцію та оксидативним стресом постсинаптичних нейронів [13].

У Кокрейнівському систематичному огляді вивчали дані щодо ефективності та безпеки застосування мемантину у майже 10 тис. осіб з деменцією у 44 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях. Лікування мемантином порівняно з плацебо забезпечувало поліпшення, стабілізацію або менш виражене погіршення стану пацієнтів із ХА за ключовими напрямками оцінки: когнітивні можливості, функціонування та повсякденна активність, поведінка та загальне реагування [14].

У 2002 р. мемантин схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA), а у 2003 р. — FDA для лікування пацієнтів з помірною та тяжкою формою ХА [15, 16]. У США його також широко застосовують при ХА легкого перебігу [14]. Мемантин рекомендований як препарат 1-ї лінії для пацієнтів із тяжкою ХА, але на сучасному етапі його призначають у моно- або комбінованій терапії для лікування деменції Альцгеймерівського типу від легкої до тяжкої стадії. При помірному перебігу ХА мемантин рекомендований у разі непереносимості чи протипоказань до застосування iAXE. Так, рекомендації NICE щодо лікування деменції зазначають переваги мемантину при терапії помірної стадії ХА при непереносимості iAXE [11]. У клінічних дослідженнях продемонстровано, що мемантин чинив позитивний вплив на когнітивні функції хворих з деменцією Альцгеймерівського типу на всіх стадіях хвороби, при цьому його позитивний вплив на загальний результат лікування, поведінку та активність повсякденного життя був більш виражений при помірних/тяжких стадіях захворювання [14].

Важливо, що препарат не спричиняє серйозних побічних ефектів, які переважно пов'язані з високоафінними блокаторами NMDA-

рецепторів. Зазвичай побічні реакції є рідкісними, зіставні з такими при прийомі плацебо та включають запаморочення, закріп, діарею, нудоту, задишку, головний біль, слабкість тощо [17, 18].

Для досягнення терапевтичного ефекту тривалість застосування мемантину має бути пролонгована в індивідуалізованому форматі. Рекомендована підтримувальна доза мемантину становить 20 мг/добу (табл. 6). Слід зазначити, що більшість препаратів мемантину, представлених на фармацевтичному ринку України, випускають в дозі 10 мг для застосування 2 рази на добу, що є незручним і досить складним завданням для дементного пацієнта. У цьому аспекті перевагою препарату мемантин гідрохлориду Мемокс («Асін») є наявність **оптимального дозування 10 та 20 мг/добу, що забезпечує зручність прийому**. Препарат виготовляється на заводі «Synthon Hispania, S.L.» (Іспанія) і має підтверджену біоеквівалентність оригінальному препарату мемантину [19].

Висновок

Когнітивні розлади — одна з найпоширеніших і значних проблем у неврології. Кількість пацієнтів з цією патологією збільшується щороку, і вони потребують максимально ранньої діагностики та лікування. При лікуванні пацієнтів з деменцією терапією вибору на сьогодні є антагоністи NMDA-рецепторів, зокрема мемантин, який рекомендований як базова терапія деменції різної етіології.

Мемантин зарекомендував себе як ефективний лікарський засіб для корекції когнітивних, поведінкових та функціональних порушень. Його ефективність у пацієнтів із деменцією доведена в багатьох клінічних дослідженнях. Препарат здатний уповільнювати прогресуюче зниження когнітивних можливостей та знижувати ступінь їх вираженості, покращувати загальний стан та повсякденну активність пацієнтів, а також знижувати частоту та вираженість поведінкових порушень. Завдяки доведеній ефективності та хорошій переносимості мемантин рекомендований для лікування деменції як в монотерапії, так і в поєднанні з препаратами групи iAXE.



UA-MEMO-PUB-122021-066

Список використаної літератури

- WHO (2021) Dementia. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia.
- www.alzheimers.org.uk/about-dementia/types-dementia/mild-cognitive-impairment-mci.
- dsm.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm17.
- www.nia.nih.gov/health/what-mild-cognitive-impairment.
- Petersen R.S., Touchon J. (2005) Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. EADS-ADCS joint meeting, 10: 24–32.
- Tsoi K.K.F., Chan J.Y.C., Hirai H.W. et al. (2015) Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern. Med., 175(9): 1450–1458. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.
- www.mocatest.org.
- Hardy J.A., Higgins G.A. (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science, 256(5054): 184–185. doi: 10.1126/science.1566067.
- Citron M. (2010) Alzheimer's disease: strategies for disease modification. Nat. Rev. Drug Discov., 9(5): 387–398. doi: 10.1038/nrd2896.
- www.alz.org/media/Documents/fda-approved-treatments-alzheimers-ts.pdf.
- Pink J., O'Brien J., Robinson L. et al. (2018) Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. BMJ, 361: k2438. doi: 10.1136/bmj.k2438.
- МОЗ України (2016) Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція».
- Осадчий А.И. (2019) Базисная терапия болезни Альцгеймера: современные тенденции. Укр. мед. часопис, 1(1) (129): www.umj.com.ua/article/138365.
- McShane R., Westby M.J., Roberts E. et al. (2019) Memantine as a treatment for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, Iss. 3. Art. No.: CD003154.
- www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebixa.
- FDA (2003) FDA approves memantine drug for treating AD. Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement., 18(6): 329–330.
- NICE (2011) NICE technology appraisal January. Alzheimer's disease — donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine (review): final appraisal determination.
- Farlow M.R., Graham S.M., Alva G. (2008) Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. Drug Saf., 31(7): 577–585.
- Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin. Report, Jan. 2007, Summary, p. 8.