



В.А. Мороз

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, лекарственное лечение, эффективность лечения, побочные эффекты лечения.

С целью оценки профиля безопасности и переносимости используемых для лечения болезни Альцгеймера схем медикаментозного лечения проанализированы отчеты контролируемых клинических испытаний, законченных в 2012 году, а также доступные Кокрановские обзоры и публикации. Учтены данные 104 испытаний и 24 обзорных публикаций в отношении одобренных FDA и альтернативных стратегий, а также оценена эффективность и частота побочных эффектов отдельных групп препаратов. Сделан вывод, что, ввиду низкого профиля безопасности и эффективности использования для лечения ингибиторов холинэстеразы и мемантина соответственно, а также недостатка знаний о патогенезе заболевания, использование альтернативных схем лекарственной терапии можно считать в настоящее время полностью оправданным. Определены также наиболее перспективные направления лекарственного лечения.

Профіль безпеки медикаментозного лікування хвороби Альцгеймера

В.А. Мороз

З метою оцінки профілю безпеки і переносимості схем медикаментозного лікування, що використовуються для лікування хвороби Альцгеймера, проаналізовано звіти контрольованих клінічних випробувань, завершених у 2012 році, а також доступні Кокранівський огляди і публікації. Враховано дані 104 випробувань і 24 оглядових публікацій щодо схвалених FDA та альтернативних стратегій, а також оцінено ефективність і частоту побічних ефектів окремих груп препаратів. Зроблено висновок, що, зважаючи на низький профіль безпеки й ефективності використання інгібіторів холінестерази та мемантину відповідно, а також на наявний брак знань про патогенез захворювання, використання альтернативних схем лікарської терапії можна вважати нині повністю виправданим. Визначено також найперспективніші напрямки медикаментозного лікування.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, лікування ліками, ефективність лікування, побічні ефекти лікування.

The safety profile of Alzheimer's disease drug treatment

В.А. Мороз

Reports of controlled clinical trials, completed in 2012, and available Cochrane reviews and publications were analyzed with the aim of assessing the safety and tolerability of used profiles of drug regimens of Alzheimer's disease treatment. Data of 104 trials and 24 published reviews on approved by FDA and alternative strategies are taken into consideration and efficacy and frequency of side effects of individual groups of drugs were evaluated. It is concluded that the use of alternative treatment regimens can be fully approved because of low safety and efficacy profile of cholinesterase inhibitors and memantine use respectively as well as because of lack of knowledge about disease pathogenesis. the most promising directions of drug treatment were defined.

Key words: Alzheimer's disease, drug treatment, effectiveness of treatment, side effects of treatment.

Несмотря на то, что болезнь Альцгеймера (БА) известна более 100 лет, основные ее этиопатогенетические механизмы до настоящего времени остаются не раскрытыми. Однако, учитывая прогноз заболевания и его распространенность, задача адекватного медикаментозного лечения представляет собой важную медико-социальную задачу. Только в США БА страдают более 5 млн человек, по прогнозам ученых, к 2050 году их количество достигнет 13 млн. БА, хотя часто остается неопознанной, занимает четвертое место среди причин смерти. В США от нее умирают более 100 тыс. человек в год. Проблема осложняется еще и тем, что в последние годы наметилась тенденция к расширению самого понятия БА [1,2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить профиль безопасности используемых для лечения БА схем медикаментозного лечения с учетом доказательной базы контролируемых клинических исследований.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены отчеты контролируемых клинических испытаний, законченных в 2012 году, согласно базы Национального института здоровья США, а также доступные Кокрановские обзоры и публикации. Оценивали профиль безопасности и переносимость обратимых антихолинэстеразных препаратов (АХП) II поколения: донепезила (10 исследований), ривастигмина (21), галантамина (33), а также

мемантина (7), рекомендованных FDA. Также оценивали альтернативные препараты: гинкго билоба (5 исследований), церебролизин (5), эстрогены (6), идебенон (4), ницерголин (2), статины (6), нейротропины (5).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных испытаний показал, что наибольшим ограничивающим фактором использования АХП в лечении БА являются их прямые дозозависимые эффекты блокирования холинэстеразы в тканях ЦНС, приводящие к выраженным и нередко достаточно опасным нарушениям сердечной деятельности, функций периферической и центральной нервной и дыхательной систем, разнообразным диспептическим явлениям и т.п. Несколько менее выражены они у галантамина, имеющего большую терапевтическую широту использования, но, как показывают данные исследований, рекомендованные эффективные дозы более 3 мес. могут принимать только 50–58% пациентов. Испытуемые лекарственные формы в виде пластыря принципиально эту частоту не меняли, определяя только сравнительно большее удобство применения [3,4].

В отличие от АХП использование мемантина отмечено низким уровнем побочных эффектов и их выраженности – менее 5%. Среди них головокружение, беспокойство, чувство усталости, повышенная возбудимость, симптомы простуды, рост АД, реже – запор, понос и увеличение веса.



В то же время, эффективность препарата при рекомендованной умеренной и тяжелой форм БА оценивается неоднозначно. В четырех из 7 исследований он был едва уловим клинически, а еще в двух, проведенных на 640 пациентах, статистически значимая польза за 24 недели лечения не обнаруживалась. Достаточно распространено мнение, что эффект мемантина опосредуется неспецифическим влиянием на механизмы развития сосудистой деменции, т.е. неспецифичен для БА. Это в специализированной литературе косвенно подтверждается более значимым позитивным эффектом именно при истинно сосудистых патологиях ЦНС (болезнь Хантингтона, СПИД-обусловленная и сосудистая деменция и т.п.) [1,5].

К альтернативно применимым видам лечения относится использование препаратов гинкго билоба. В трех исследованиях на 563 больных с деменциями легкой и умеренной степени прием препарата в дозах 120 и 240 мг/сут. в течение 3–12 мес. показал достоверное улучшение когнитивных функций пациентов. С увеличением дозы росли положительные изменения, улучшались клинические показатели поведения/настроения. Уровень побочных эффектов лечения был равен 3 баллам, а в одном из исследований составлял 6%. Основные из них: кожная аллергия, умеренные нарушения функции ЖКТ и головная боль. В ряде европейских стран препараты на основе стандартизованного экстракта гинкго билоба приняты в качестве стандарта лечения БА [4,6].

Церебролизин изучали в пяти исследованиях на контингенте численностью в 745 пациентов с наличием БА легкой и умеренной степени выраженности в дозе 30 мл/сут 5 дней в неделю на протяжении 4–24 недель. В четырех из них отмечено достоверное положительное влияние препарата на общее клиническое состояние больных, а в двух показано положительное влияние на показатель поведение/настроение. В двух исследованиях уровень зарегистрированных побочных эффектов составил 5 баллов, в двух – 4 балла и в одном – 2 балла (чаще всего – увеличение веса тела, появление выраженной тревожности и головной боли) [7].

Эстроген-заместительная терапия изучена в шести исследованиях на 310 пациентках с деменцией. В одном использовали пластырь в дозе 0,10 мг/сут эстрогена в течение 8 недель, а в остальных – препарат в дозе 1,25 мг/сут на протяжении 12–52 недель. Везде обнаруживали недостоверное и разнонаправленное изменение когнитивных функций, хотя в двух отмечена положительная тенденция. Значимое влияние на общее состояние, поведение/настроение, а также качество жизни пациенток не обнаружено. Уровень отмены лечения из-за побочных эффектов (вагинальные кровотечения) достигал 16% [8].

Идебенон уже достаточно давно признан наиболее перспективным ноотропным препаратом при лечении БА. В четырех исследованиях на 1153 пациентах с деменцией легкой и умеренной степени выраженности его сравнивали в дозе от 30 до 360 мг/сут с такрином в сроки от 90 дней до 60 недель использования. Получено положительное влия-

ние препарата на общие когнитивные функции и общую клиническую оценку больных, в том числе, на показатели поведения/настроения и качества жизни. Но результаты оказались статистически несравнимы [2,3].

Оценка эффективности ницерголина проведена в двух исследованиях на 496 пациентах с БА легкой и средней степени тяжести в течение 6 мес. (90 мг/сут). В одном из них у пациентов получено достоверное улучшение когнитивных функций, но второе таких данных не дало. В обеих группах было значительное число больных с определенным ухудшением общего состояния. В то же время, в ряде исследований у пациентов с цереброваскулярными нарушениями (без БА) и нарушениями ухудшения памяти отмечен положительный эффект в этой дозе уже после первого месяца [9].

Мультицентровое исследование TACTS продемонстрировало общий протективный эффект статинов в отношении БА-деменции, подтвердив уже имевшиеся сведения. Хотя ряд больших когортных плацебо-контролируемых исследований по развитию ИБС такие факты и не подтвердили, однако имеется значительный потенциал для констатации замедления прогрессии нейродегенеративных процессов ЦНС. В то же время, способность статинов влиять на восстановление уже имеющейся деменции полностью отрицается [2,10].

Практическое использование нейротрофинов, несмотря на длительный период разработки препаратов этой группы, пока далеко от завершения. Лишь отдельные препараты и их лекарственные формы прошли ограниченные испытания I фазы и пока только готовятся более репрезентативные исследования II фазы.

ВЫВОДЫ

Учитывая низкий профиль безопасности и эффективность использования для лечения БА донепезила, ривастигмина, галантамина и мемантина, а также недостаток знаний о патогенезе заболевания, использование альтернативных схем лекарственной терапии можно считать в настоящее время полностью оправданным. Одновременно имеется существенная потребность в разработке новых препаратов с повышенными целевыми показателями влияния на специфическую симптоматику БА. Позитивными особенностями альтернативных схем лечения является их высокий профиль безопасности и переносимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures.– Alzheimer's Ass Public Policy Office, 2012.– 72 p.
2. *Cataldo J.K.* Smoking cessation and Alzheimer's disease: Facts, fallacies and promise / Cataldo J.K., Glantz K., Stanton A. // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2010. – V. 10, №5. – P. 629–631.
3. *Hyman B.T.* National Institute on Aging – Alzheimer's Association guidelines on neuropathologic assessment of Alzheimer's disease / Hyman B.T. et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2012. – V. 8, №1. – P. 1–13.
4. *Mazza M.* Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study / Mazza M., Capuano A., Briani P., Mazza S. // *European Journal of Neurology*. – 2006. – V. 13. – P. 981–985.



5. *McShane R.* Memantine for dementia / *McShane R., Areosa S.A., Minakaran N.* // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – Issue 2. – Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858. pub5.
6. *Wang B.-S.* Effectiveness of Standardized Ginkgo biloba Extract on Cognitive Symptoms of Dementia with a Six-Month Treatment: A Bivariate Random Effect Meta-Analysis / *Wang B.-S., Wang H., Song Y.-Y. et al.* // *Pharmacopsychiatry.* – 2010. – V. 43, №3. – P. 86–91.
7. *Chen N.* Cerebrolysin for vascular dementia / *Chen N., Yang M., Guo J. et al.* // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Issue 1. – Art. No.: CD008900. DOI: 10.1002/14651858. pub2.
8. *Santen R.J.* Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement / *Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al.* // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – V. 95. – S. 1–66.
9. *Winblad B.* Therapeutic use of nicergoline / *Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al.* // *Clin Drug Investig.* – 2008. – V. 28, №9. – P. 533–552.
10. *Li G.* Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease / *Li G., Larson E.B., Sonnen J.A. et al.* // *Neurology.* – 2007. – V. 69. – P. 878–885.

Сведения об авторе:

Мороз В.А., д. мед. н., профессор каф. клинической фармакологии с фармацевтической опекой НФаУ.

Поступила в редакцию 23.04.2013 г.