РУКОВОДСТВО по комбинированной терапии болезни Альцгеймера

Наиболее распространенной формой первичных дегенеративных деменций у лиц пожилого возраста является болезнь Альцгеймера. Это состояние характеризуется постепенным вялотекущим началом в пресенильном или старческом возрасте, практически неконтролируемым прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до абсолютной утраты интеллектуальных и психических функций, а также типичным набором нейропатологических признаков. Научной группой по изучению деменции и когнитивных расстройств Европейской федерации неврологических сообществ и Европейского неврологического сообщества, объединенных на базе Европейской неврологической академии (EFNS-ENS/EAN, 2015), было разработано руководство по комбинированному применению ингибиторов холинэстеразы и мемантина при болезни Альцгеймера, направленное на преодоление нейротрансмиттерного дефицита в различных нейрональных системах. Результаты проделанной работы отображены в статье R. Schmidt et al. «EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease», опубликованной в журнале *European Journal of Neurology* (2015; 22:889-898).

Ингибиторы холинэстеразы (иХЭ) и мемантин, неконкурентный антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата, нормализующий нарушение глутаминергической нейротрансмиссии (Parsons, 2013), продемонстрировали симптоматическую эффективность при болезни Альцгеймера (БА) (Birks, 2006; McShane, 2006). У пациентов с различными стадиями БА курс лечения рекомендуемыми дозами донепезила, галантамина или ривастигмина длительностью 6 месяцев, приводил к улучшению когнитивной функции в среднем на 2,7 балла по 70-бальной шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-Cog), также отмечалось улучшение общего состояния и повседневной активности (Birks, 2006). Объединенные данные по применению мемантина курсом 6 месяцев приводят к улучшению в среднем на 2,97 балов согласно 100-бальной батарее тестов, а также положительному общему клиническому впечатлению, улучшению повседневной активности и уменьшению расстройств поведения (McShane, 2006).

В Европе иХЭ рекомендованы при легкой и средней степени БА, а мемантин – при средней и тяжелой степени БА (EMEA, 2014). Учитывая, что механизмы действия иХЭ и мемантина являются различными и, возможно, дополняют друг друга, комбинированное лечение этими препаратам может дать дополнительное клиническое преимущество (Parsons, 2013). Клиническое превосходство комбинированной терапии иХЭ и мемантином у пациентов с БА было описано в литературе (Patel, 2011). В частности, дизайн оригинального исследования (благодаря которому мемантин был зарегистрирован) предусматривал добавление мемантина в схему лечения к иХЭ (Tariot, 2004). В предыдущих исследованиях оценивались различные показатели, в том числе когнитивная функция (Tariot, 2004; van Dyck, 2006; Atri, 2008; Porsteinsson, 2008; Lopez, 2009; Cummings, 2006; Howard, 2012; Wilkinson, 2012), поведенческие расстройства (Tariot, 2004; van Dyck, 2006; Choi, 2011; Howard, 2012; Wilkinson, 2012; Cummings, 2006), повседневная активность (Tariot, 2004; van Dyck, 2006; Atri, 2008; Porsteinsson, 2008; Lopez, 2009; Howard, 2012; Feldman, 2006) и помещение в дом престарелых (Lopez, 2009). Три из этих исследований были открытыми (Tariot, 2004; Lopez, 2009, Cummings, 2006), а восемь предоставляли данные из двойных слепых контролируемых плацебо испытаний (Tariot, 2004; van Dyck, 2006; Porsteinsson, 2008; Howard, 2012; Wilkinson, 2012; Cummings, 2006; Feldman, 2006), в том числе три из них (van Dyck, 2006; Cummings, 2006; Feldman, 2006) – ретроспективный анализ данных оригинального исследования по мемантину MEM-MD-02 (Tariot, 2004). Во всех исследованиях кроме

одного (Porsteinsson, 2008) у пациентов с легкой и средней степенью тяжести БА оценивалась эффективность комбинированной терапии как более выраженное замедление прогрессирования функциональных и когнитивных проявлений БА, нежели при монотерапии иХЭ. Тем не менее оцениваемая эффективность оказалась столь незначительной, что Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE, 2014) не счел ее достаточной, чтобы рекомендовать двойную терапию при БА. В ходе Канадской консенсусной конференции по диагностике и лечению деменции 2012 г. (Herrmann, 2012) было сделано заключение, что нет достаточной доказательной базы для рекомендации в пользу комбинированной терапии или против нее. Опубликован только один систематический обзор комбинированной терапии при БА (Farrimond, 2012). Данные этого обзора свидетельствовали о небольшом преимуществе комбинированной терапии длительностью 6 месяцев, однако авторы не обнаружили устойчивости данного эффекта при более длительном периоде наблюдения. Следующим было опубликовано большое контролируемое клиническое исследование с периодом наблюдения длительностью один год (Howard, 2012). Важно, что до настоящего момента не существовало клинического руководства по применению комбинированной терапии при БА, основанного на систематической оценке уровня доказательности.

Материалы и методы исследования

Руководство исследования было разработано с учетом принципов GRADE (рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций [Guyatt, 2008]), а также в соответствии с рекомендациями 2012 г. по разработке руководств для лечения неврологических заболеваний, изложенными специальной научной группой EFNS (Leone, 2013). Подход GRADE основывается на последовательной оценке уровня доказательности, соотношения риска и выгоды, в итоге делается вывод о силе рекомендации (Guyatt, 2011).

Клинические вопросы

Разработка рекомендаций GRADE осуществляется по принципу ответа на правильно поставленные клинические вопросы. Каждый клинический вопрос имеет четыре компонента, известных как «PICO» – пациенты, вмешательство, сравнение и исходы как положительные, так и отрицательные (Guyatt, 2011). При разработке данного руководства вопрос PICO звучал таким образом: должна ли применяться комбинация иХЭ и мемантина вместо монотерапии иХЭ у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести БА в целом или в частности для улучшения общего клинического впечатления (I), когнитивных функций (II), уменьшения расстройств поведения (III) или увеличения повседневной активности (IV). В соответствии с рекомендациями GRADE, если по каждому клиническому вопросу можно выделить несколько показателей, участникам рабочей группы необходимо определить точную клиническую значимость каждого из них для того, чтобы рекомендации были корректными (Guyatt, 2011). Участники рабочей группы сделали точную письменную оценку каждого показателя по девятибалльной шкале (Guyatt, 2011), при этом 7-9 баллов соответствовали принципиальной значимости данного показателя для принятия решения, 4-6 характеризовали показатель как значимый, но не принципиально важный, 1-3 балла – как имеющий ограниченное значение. В целом все клинические показатели были оценены как значимые, при этом повседневная активность в среднем была оценена в 7,9 балла, поведенческие и когнитивные функции в 7,6 и 7,3 балла соответственно, а общее клиническое впечатление – в 6,3 балла. Значимость возникновения тяжелых побочных эффектов также оценивалась и получила 6,5 балла.

Стратегия поиска

Исследования были выбраны из специализированного регистра ALOIS Кокрановской группы по изучению деменции и улучшения когнитивных функций (2014). Регистр был создан в 2008 г. и представляет собой свободный ресурс открытого доступа. Он включает записи из большинства баз данных, в том числе MEDLINE (Ovid SP), Embase (Ovid SP), PsycInfo (Ovid SP), Cinahl (EBSCOhost) и Lilacs (Bireme). Также проводится поиск в большинстве регистров фирм по клиническим исследованиям и фармацевтических компаний. ALOIS охватывает все рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов, страдающих деменцией, лиц с когнитивными нарушениями, а также исследования по улучшению или предотвращению снижения когнитивных функций у здоровых людей. Авторы обнаружили 11 публикаций, относящихся к исследуемому PICO вопросу (Tariot, 2004; van Dyck, 2006; Atri, 2008; Porsteinsson, 2008; Lopez, 2009; Cummings, 2006; Howard, 2012; Wilkinson, 2012; Cummings, 2006; Feldman, 2006; Grossberg, 2013).

Критерии выбора исследований и извлечение данных

В отличие от работы Schneider et al. (Schneider, 2011), которая включала данные пациентов с БА легкой степени, Schmidt et al. оценивали только исследования с участием пациентов со средней и тяжелой степенью БА. Все исследования должны были иметь двойной слепой рандомизированный дизайн с параллельными группами, при этом должен был оцениваться хотя бы один из показателей, соответствующих клиническому вопросу. Этим критериям соответствовали семь исследований (Tariot, 2004; van Dyck, 2006; Porsteinsson, 2012; Cummings, 2006; Feldman, 2006; Grossberg, 2013). Во избежание повторения данных, были исключены три работы (van Dyck, 2006; Cummings, 2006; Feldman, 2006), представляющие ретроспективный анализ оригинального исследования MEM-MD-02 (Tariot, 2004), и оставлены для анализа четыре публикации (Tariot, 2004; Porsteinsson, 2012; Grossberg, 2013). Все клинические и демографические характеристики, а также данные по отдельным показателям были извлечены из предыдущих публикаций двумя участниками рабочей группы независимо друг от друга.

Обработка и анализ данных

Авторы провели метаанализ, целью которого было оценить разницу между группами иХЭ, мемантина и монотерапии иХЭ. Данные по каждому клиническому домену (повседневная активность, поведение, когнитивные функции, общее клиническое впечатление), так же как и серьёзные побочные явления, объединялись и оценивались отдельно. Для того, чтобы иметь возможность сравнивать данные одного домена, рассчитанные по различным шкалам, размер эффекта выражался в виде стандартизованной средней разницы (СРС). Для тяжелых побочных явлений рассчитывалась разница рисков. В ходе метаанализа эти показатели были рассчитаны в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). Профиль доказательности GRADE (Leone, 2013; Guyatt, 2011) создавался при помощи программного обеспечения GRADEpro (Brozek, 2008) отдельно для каждого клинического домена и тяжелых побочных явлений.

Определения характера и значимости рекомендаций и подведение итогов

Определение характера и силы рекомендаций основывались на соотношении между желательными и нежелательными эффектами комбинированной терапии иХЭ и мемантином по сравнению с монотерапией иХЭ, уровнях доказательности, значимости предпочтений и затрат. Рекомендации носили характер «за» или «против» комбинированной терапии. Что касается их силы, то они были разделены только на «сильные» и «слабые». Рекомендации давались отдельно по каждому клиническому показателю. Подведение итогов проводилось по методу Дельфи: участники рабочей группы отвечали на вопросы независимо, не встречаясь друг с другом лично. После каждого этапа координатор проводил анонимное подведение итогов, и участники могли пересмотреть свои ответы учитывая мнения других членов рабочей группы.

Результаты исследования

Описание исследований

Три из четырех исследований включали пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести БА с количеством баллов по шкале MMSE от 5 до 14 (Tariot, 2004), 5-13 (Howard, 2012) и 3-14 (Grossberg, 2013). Одно исследование включало только лиц с легкой и средней степенью тяжести БА с количеством баллов 10-22 по шкале MMSE (Porsteinsson, 2008). В этом исследовании в метаанализ были включены 302 из 433 участников со средней степенью тяжести БА и количеством баллов 10-20 по шкале MMSE (Winblad, 2007). В исследовании DOMINO (Howard, 2012) принимали участие 295 пациента, однако только 146 из них закончили лечение иХЭ. 73 – получали ИХЭ и мемантин, и еще 73 – иХЭ и плацебо. Только эти две подгруппы были включены в представленный метаанализ. Общее количество пациентов, данные которых были внесены в метаанализ, составило 1549. В трех исследованиях (Tariot, 2004; Porsteinsson, 2008; Howard, 2012) сравнивалась эффективность и безопасность мемантина в дозе 20 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов, принимающих иХЭ. В одном исследовании (Grossberg, 2013) в схему лечения добавлялась пролонгированная форма препарата в дозировке 28 мг, что эквивалентно 20 мг мемантина. Во всех выбранных исследования применялся случайный порядок и скрытое распределение; участники и персонал были неосведомлены о данных исследования, поэтому исключена возможность неполных данных результатов и выборочной отчетности. Таким образом риск системных ошибок сводился к минимуму согласно определению GRADE (Leone, 2013).

Метаанализ

Существенное общее преимущество комбинированной терапии над монотерапией наблюдалось для показателей поведения (СРС –0,19; 95% ДИ от –0,31 до –0,07), когнитивных функций (СРС 0,27; 95% ДИ от –0,37 до –0,17) и общего клинического впечатления (СРС 0,20; 95% ДИ от –0,31 до –0,09). Не было существенной разницы между группами лечения по показателю повседневной активности (СРС 0,08; 95% ДИ от –0,18 до 0,02). Частота тяжелых побочных явлений существенно не отличалась между группами лечения.

Профиль доказательности GRADE

В зависимости от дизайна исследования и результатов метаанализа этот профиль отражает обобщенный уровень доказательности от одного до четырех, то есть от очень низкого до высокого по каждому клиническому показателю. Первоначальный уровень доказательности был высоким для каждого клинического показателя, кроме повседневной активности и количества тяжелых побочных явлений, где уровень доказательности был оценен как низкий, поскольку ДИ были узкими и содержали положительные и отрицательные величины. Для когнитивных функций и общего клинического впечатления уровень доказательности был понижен до среднего, поскольку ДИ были слишком узкими для точной оценки эффекта. Уровень доказательности остался высоким для расстройств поведения.

Характер и сила рекомендаций

После второго тура подведения итогов было достигнуто согласие между участниками рабочей группы. Все участники еще в первом туре пришли к выводу, что по сравнению с монотерапией иХЭ желаемые эффекты от комбинированной терапии иХЭ и мемантином превышают нежелательные у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести БА. Также по результатам первого тура все участники кроме одного пришли к согласию, что польза от комбинированной терапии в целом является слабой. Все участники рабочей группы дали слабую рекомендацию относительно повседневной активности, сильную – относительно поведения (за исключением двух участников) и слабую – для когнитивных функции и общего клинического впечатления (за исключением трех участников). Во втором туре подведения итогов все участники рабочей группы склонились в пользу рекомендаций комбинированной терапии иХЭ и мемантином.

Обсуждение

Проведенный метаанализ свидетельствует о клинически значимом преимуществе комбинированной терапии иХЭ и мемантином перед монотерапией иХЭ для коррекции нарушений поведения, когнитивных функций и общего клинического впечатления, а также об отсутствии доказательств улучшения повседневной активности или увеличения количества тяжелых побочных эффектов от комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Данные согласуются с предыдущим систематическим обзором (Farrimond, 2012), однако этот метаанализ является более расширенным по сравнению с предыдущей публикацией, поскольку включает данные исследования DOMINO (Howard, 2012), а также данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо исследования с участием пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести БА по изучению эффективности применения мемантина в дозировке 28 мг (Grossberg, 2013). Это первый отчет по комбинированной терапии иХЭ и мемантином, проведенный в соответствии с принципами GRADE, целью которого было составление руководства по комбинированной терапии у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести БА.

Руководство было составлено на основании мнения 17 экспертов из 12 стран совместной рабочей группой по деменции Европейской федерации неврологических сообществ и Европейского неврологического сообщества, и таким образом отражает мнение европейских специалистов. Все участники рабочей группы согласились с тем фактом, что желаемые последствия комбинированной терапии превышают нежелательные. В целом рекомендации были определены как «слабые», однако причиной этого являются, главным образом, сами принципы GRADE (Leone, 2013), которые требуют, чтобы итоговый результат отражал показатель с самым низким уровнем доказательности. Принимая во внимание все клинические показатели, существовали некоторые различия во мнении экспертов относительно силы рекомендаций в первом туре подведения итогов. Большинство расхождений относилось к когнитивной сфере и общему клиническому впечатлению, в отношении которых три из десяти участников рабочей группы давали «сильную» рекомендацию. Хотя все участники рабочей группы признали, что сила рекомендаций может быть определена как «слабая», а уровни доказательности GRADE были невысокими, было высказано мнение, что в случае оценки когнитивных функций и общего клинического впечатления единственной причиной этого была неточность оценки, но не качество исследований. Было подчеркнуто, что именно улучшение качества оценки и стало основной причиной проведения метаанализа, а его результаты для когнитивных функций и общего клинического впечатления были достаточно последовательными, и таким образом показатель уровня доказательности не является особой проблемой. Несмотря на эти аргументы, в ходе второго и последнего тура подведения итогов все участники рабочей группы согласились следовать стандартному подходу GRADE и оценили рекомендацию как «слабую» для когнитивных функции и общего клинического впечатления. Было очевидно, что комбинированная терапия иХЭ и мемантином уменьшает нарушения поведения у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести БА, а уровень рекомендаций в данном случае был единогласно определен как «сильный». Также известна способность иХЭ корректировать нарушения поведения, возникающие при БА (Cummings, 2000), однако практически во всех исследованиях, которые вошли в данный метаанализ, пациенты принимали иХЭ в течение длительного срока до назначения мемантина. Дополнительная коррекция поведенческих расстройств наблюдалась при добавлении в схему лечения мемантина, но не плацебо, что свидетельствует о том, что этот положительный эффект возникал именно под действием мемантина, хотя здесь нельзя исключить взаимоусиливающее действие иХЭ и мемантина. Авторы исследования не могли провести метаанализ по отдельным пунктам нейропсихиатрического опросника (NPI), однако было зафиксировано, что комбинированная терапия особенно влияет на расстройства поведения, обусловленные повреждением лобной доли, в частности уменьшает выраженность ажитированых состояний, агрессии, раздражительности, неуравновешенности и переедания (Cummings, 2006). Сильные рекомендации в отношении нарушений поведения были даны также с учетом того, что согласно принципам GRADE, всегда оцениваются затраты на лечение. Не подлежит сомнению, что выраженные нарушения поведения у пациентов с БА повышают стоимость ухода по сравнению с пациентами, поведенческие нарушения у которых выражены минимально. Повышение на 1 бал по опроснику NPI, который является инструментом оценки связанных с деменцией нарушений поведения с максимальным количеством балов 144 (Cummings, 1994), увеличивает годовые затраты на содержание пациента на 247-409 $ (Murman, 2002). Следовательно разница приблизительно в три балла, которую обеспечивает комбинированная терапия по сравнению с монотерапией, влияет на существенную экономию средств.

Механизмы, благодаря которым комбинированная терапия иХЭ и мемантином уменьшает нарушения поведения, улучшает когнитивные функции и общее клиническое впечатление, неизвестны. Наиболее вероятное объяснение – это индивидуальное симптоматическое улучшение, вызванное иХЭ и мемантином отдельно. Некоторые авторы высказывали мнение, что комбинированная терапия может иметь болезнь-модифицирующий эффект (Patel, 2011). Однако динамика атрофии, наблюдаемая на МРТ головного мозга, не подтвердила это предположения (Wilkinson, 2012).

Выводы

В заключение авторы сделали вывод, что комбинация иХЭ и мемантина может дать дополнительные клинические преимущества по сравнению с монотерапией иХЭ у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести БА.

Подготовила ***Лариса Калашник***

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.ean.org