ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕМАНТИНА в качестве монотерапии при болезни Альцгеймера

Согласно данным Международного общества по борьбе с болезнью Альцгеймера (2015) в мире насчитывается около 47 миллионов человек с деменцией. В настоящее время одной из наиболее серьёзных медицинских задач является своевременное выявление клинических симптомов болезни Альцгеймера и разработка эффективных лекарственных препаратов для лечения этого заболевания.
S. Matsunaga et al. провели метаанализ ряда клинических исследований мемантина в монотерапии болезни Альцгеймера. Результаты исследования представлены в статье «Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis», опубликованной в журнале *PLoS ONE* (2015;10(4):e0123289). Предлагаем вашему вниманию обзор данного материала.

Мемантин был рекомендован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения умеренной и тяжелой стадии болезнь Альцгеймера (БА). Ученые полагают, что терапевтический эффект мемантина заключается в том, что он является неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) с низким и средним сродством и приводит к открытию кальциевых каналов (Kishi, 2013; Berman, 2012). Это блокирует NMDA-опосредованный поток ионов и уменьшает пагубный эффект патологически повышенного уровня глутамата (эксайтотоксичности), что может привести к дисфункции нейронов (Danysz, 2003).

Эффективность мемантина для лечения БА, сосудистых и смешанных деменций была продемонстрирована в Кокрановском метаанализе 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (McShane, 2006), который включал как исследования по монотерапии мемантином, так и по комбинированной терапии мемантином и ингибиторами холинэстеразы (иХЭ). Для более глубокого изучения клинических и фармакологических свойств мемантина был проведен метаанализ данных только исследований по монотерапии мемантином пациентов с БА.

Материалы и методы исследования

Авторы рассмотрели все работы, опубликованные до 31 октября 2014 г., в том числе и те, которые не были двойными слепыми / контролируемыми плацебо (обычный режим лечения), с целью получить данные большего количества пациентов, принимавших лишь изучаемый препарат не в комбинации с иХЭ. Поиск производился в разных базах данных: PubMed, Cochrane Library databases, Google Scholar, EMBASE, CINAHL и PsyCINFO. Работы рассматривались независимо от языка, на котором они были опубликованы. Для поиска использовались такие ключевые слова, как «мемантин» и «болезнь Альцгеймера». Дополнительным источником поиска стали статьи, на которые авторы исследований ссылались в списках литературы. Тщательно оценивались критерии включения пациентов в каждое исследование. В случае, когда данных, необходимых для проведения метаанализа, не оказывалось в публикации, Matsunaga et al. связывались с авторами для получения дополнительной информации, в том числе и о критериях оценки. Среди девяти исследований, включённых в метаанализ и соответствовавших критериям поиска, все были двойными слепыми и рандомизированными.

Инструменты оценки и статистический анализ

Каждый из упомянутых в метаанализе критериев оценки применялся минимум в 3 из 9 исследований. Первичным критерием эффективности были когнитивные функции и связанные с БА нарушения поведения. Состояние когнитивных функций измеряли при помощи шкалы оценки тяжести когнитивных функций (SIB), когнитивной подшкале оценочной шкалы нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-cog), шкалы оценки психического статуса (SMMSE) или краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). В некоторых исследованиях (Kitamura, 2011; Peskind, 2006; Wang, 2013) применялись несколько когнитивных шкал одновременно, но чаще всего – шкала SIB. Именно ее авторы использовали в ходе представленного в публикации метаанализа для оценки когнитивных функций. Нарушения поведения измерялись при помощи нейропсихиатрического опросника (NPI) и оценочной шкалы поведенческих нарушений при БА (Behave-AD). Вторичным критерием была выбрана повседневная активность, для измерения которой применялись опросники ADCS-ADL (адаптированный для пациентов с более тяжелой деменцией) (Galasko, 2005), ADCS-ADL19 (Galasko, 2005; Galasko, 1997), ADCS-ADL23 (Galasko, 1997), и BADLS (Bucks, 1996), а также оценка функций – шкалы CIBIC-Plus (Olin, 1996) и FAST (Sclan, 1992). Кроме того, исследователи использовали также дополнительный критерий – уровни

выбывания из исследования, как по причине побочных явлений, так и из-за неэффективности терапии.

В анализ включались данные всех участников, которые начали лечение (ITT-популяция). В некоторых исследованиях учитывались данные пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу препарата, или результаты лечения которых оценивались, по меньшей мере, на одном контрольном визите (модифицированные ITT данные). Чтобы убедиться, что обработан весь доступный объем информации, авторы проанализировали полученные показатели всех возможных шкал. Также использовалась модель случайных эффектов (DerSimonian,1986), которая является более традиционной, нежели модель постоянных эффектов, и обеспечивает более широкий доверительный интервал (ДИ). Размеры эффекта выражались в виде стандартизированной разницы средних (СРС), выделяя при этом малые, средние и большие размеры эффекта (0,2; 0,5 и 0,8 соответственно) (Statistical, 1988). Если в исследованиях сообщался 95% ДИ, авторы переводили его в стандартное отклонение (Higgins, 2011). Для дихотомических исходов наряду с 95% ДИ оценивали отношение рисков (ОР). Если модель случайных эффектов обнаруживала значительную разницу между группами, определяли индекс потенциального вреда (ИПВ), который вывели из разности рисков (РР) по формуле ИПВ = 1/РР.

Результаты исследования

Характеристики

Средняя продолжительность исследований составила 31 неделю, среди которых были 6 испытаний длительностью 24 недели, 2 испытания – 52 недели и 1 исследование – 28 недель. Общее количество участников в каждом исследовании колебалось от 26 до 470 пациентов, средний возраст которых – 76 лет. Три исследования были проведены в США, 2 – в Японии, 1 – в Австрии, 1 – в Великобритании, 1 – в Китае и 1 было многоцентровым (Австрия, Бельгия, Дания, Финляндия, Франция, Греция, Литва, Нидерланды, Польша, Испания, Швеция и Великобритания).

Результаты метаанализа первичных критериев эффективности

При монотерапии мемантином отмечалось улучшение показателей по когнитивным шкалам (СРС = -0,27; 95% ДИ от -0,39 до -0,14; p = 0,0001; n = 2409), а также шкалам оценки поведенческих расстройств (СРС = -0,12; 95% ДИ от -0,22 до -0,01; p = 0,003; n = 2358). Была обнаружена значительная гетерогенность показателей когнитивных шкал между исследованиями. Чтобы выявить ее причину был проведен анализ чувствительности для определения сопутствующих факторов, тем не менее ученым не удалось обнаружить каких-либо веских причин для возникновения гетерогенности.

Результаты метаанализа дополнительных критериев

Монотерапия мемантином значительно улучшала показатели повседневной активности (СРС = -0,09; 95% ДИ от -0,19 до -0,00; p = 0,005; n = 1954), общего состояния (СРС = -0,18; 95% ДИ от -0,27 до -0,09; p = 0,0001; n = 2270) и шкал оценки степени деменции (СРС = -0,23; 95% ДИ от -0,33 до -0,12; p = 0,0001; n = 1376).

При общей оценке процент пациентов, не завершивших исследование из-за побочных явлений, был одинаковым в группах мемантина и плацебо. Что касается выбывших из исследования по причине отсутствия результата от лечения, то таких пациентов насчитывалось больше в группах плацебо, нежели среди больных, получавших монотерапию мемантином (ОР = 0,36; 95% ДИ от 0,17 до 0,74; p = 0,006; n = 1372; ИПВ – незначительный). Монотерапия мемантином также ассоциировалась с более низким количеством возникновения ажитированных состояний (ОР = 0,68; 95% ДИ от 0,49 до 0,94; p = 0,02; n = 2222; ИПВ – незначительный). Между группами приема мемантина и плацебо не было обнаружено разницы в возникновении тяжелых побочных эффектов, бессонницы, тревоги, депрессии, обмороков, гриппоподобного состояния / инфекций верхних дыхательных путей, головокружения, головных болей, инфекций мочевыводящих путей, периферических отеков, диареи, запоров, ринитов и летальных исходов.

Обсуждение

S. Matsunaga et al. представили комплексный метаанализ эффективности монотерапии мемантином у пациентов с БА, выполненный на основе данных последних РКИ. Основные результаты свидетельствуют о том, что прием мемантина улучшает когнитивные функции, уменьшает связанные с БА расстройства поведения, повышает уровень повседневной активности пациентов и их общее состояние, положительно влияет на показатели шкал оценки стадий деменции. Однако, поскольку размеры эффектов были незначительными (СРС от -0,09 до -0,27), клиническое преимущество терапии можно оценивать как ограниченное (симптоматическая терапия).

В группах приема мемантина наблюдалось меньшее количество случаев отмены препарата по причине его неэффективности, а также меньшее число возникновения ажитированных состояний, чем в группах плацебо. Более того, между группами приема мемантина и плацебо не было существенной разницы по уровню выбывания из исследования из-за возникновения как побочных явлений в целом, так и отдельных их видов, кроме ажитированных состояний. Таким образом, монотерапия мемантином не ухудшает симптомов БА, хорошо переносится пациентами и имеет потенциальные преимущества для симптоматического лечения заболевания.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что монотерапия мемантином эффективна у пациентов с БА, о чем свидетельствуют показатели различных шкал для оценки когнитивных функций, поведенческих нарушений, активности в повседневной жизни, общего состояния и стадии деменции. Кроме того, монотерапия мемантином хорошо переносится пациентами. Результаты данного метаанализа дают основание предполагать, что мемантин может быть эффективен для симптоматической терапии пациентов с БА.

Подготовила ***Лариса Калашник***

MEMO-PUB-112016-013