

Лечение деменции с позиций доказательной медицины

Деменция – это клиническое состояние, характеризующееся общим и обычно прогрессирующим ухудшением когнитивных функций. Как правило, первым и кардинальным ее проявлением являются нарушения памяти, в последующем более очевидными становятся другие когнитивные и поведенческие нарушения, которые препятствуют нормальному функционированию пациента. Наиболее частыми причинами приобретенного слабоумия в пожилом возрасте являются болезнь Альцгеймера и нарушения мозгового кровообращения, также деменция может быть проявлением других соматических заболеваний.

В настоящее время отсутствуют фармакотерапевтические средства, которые способствуют обратному развитию деменции. Основной терапевтической мишенью симптоматического лечения этого синдрома являются холинергические нарушения, а его профилактика состоит в контроле факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так как доказано, что эти факторы риска являются общими как для болезни Альцгеймера, так и сосудистой деменции. При слабоумии выявлена важная роль других нейротрансмиттерных изменений и патологических процессов. Это заставляет исследователей обращаться к изучению терапевтических возможностей и эффективности других средств, помимо ингибиторов холинэстеразы. В данной статье мы обратились к базе данных систематических обзоров группы Cochrane Collaboration, чтобы выяснить, какие другие фармакологические средства продемонстрировали в клинических испытаниях эффективность и безопасность при продолжительном лечении нейрокогнитивных нарушений у больных с деменцией, что было подтверждено в метаанализах и систематических обзорах. Обзоры этой группы являются признанным источником непредвзятых доказательных данных по различным вопросам медицинской практики (Mayer D., 2010).

С помощью системы поиска MeSH (Medical Subject Headings) по ключевым терминам dementia и drug treatment в базе данных систематических обзоров Cochrane было выявлено 62 систематических обзора (сентябрь 2012 года). Обзоры, касавшиеся эффективности и безопасности ингибиторов холинэстеразы и мемантина, были исключены. Поскольку эти препараты широко применяются в лечении деменции, их фармакологические свойства и клиническое использование описаны в большинстве руководств. Также были исключены обзоры, сообщавшие о негативных результатах кратковременного и длительного (более 6 мес) использования средств, проверявшихся для лечения деменции. Таким образом, о положительных результатах длительного использования при лечении деменции сообщалось в систематических обзорах для следующих препаратов: ницерголин, пирацетам, винпоцетин и экстракт гинкго билоба.

Ницерголин является алкалоидом спорыньи, в клинике препарат используется с начала 70-х годов. Спектр его действия включает антагонизм к альфа-1-адренорецепторам; усиление холинергической и адренергической нейротрансмиссии; ингибирование агрегации тромбоцитов; улучшение метаболизма в результате утилизации кислорода и глюкозы; нейротропное и антиоксидантное действие. В клинических испытаниях препарат назначался в дозе 30 мг два раза в день для лечения сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера. При лечении этого синдрома до 89% пациентов обнаруживали улучшение познавательных функций и поведения. Наиболее явные отличия от плацебо отмечались через два месяца лечения, у большинства пациентов улучшение или стабилизация наблюдались после 12 мес лечения. Препарат успешно использовался в реабилитационной терапии пациентов после ишемического инсульта. Большинство побочных эффектов ницерголина схожи с таковыми у других производных спорыньи. Как правило, по своей природе они являются легкими и преходящими, среди пациентов редко наблюдалось прекращение лечения по причине побочных эффектов. Безопасность препарата сочеталась с хорошей

переносимостью, что делает его предпочтительным у пациентов с легкой и умеренно выраженной деменцией (Winblad B. et al., 2008).

Fioravanti M. и Flicker L. (2001) отобрали для систематического обзора 14 рандомизированных клинических испытаний (РКИ) ницерголина у пациентов с деменцией. Метаанализ указал, что препарат проявлял положительные эффекты на познавательные функции и поведение пациентов с деменцией различной этиологии, что также подтверждалось оценками шкалы общего клинического впечатления, причем в проанализированных испытаниях данные об эффектах ницерголина были постоянными и однородными.

В медицинской литературе сообщалось о способности пирацетама улучшать память и интеллектуальные функции у здоровых лиц и пациентов с ранними стадиями болезни Альцгеймера, хотя механизм такого действия препарата не вполне понятен. В низких дозах препарат улучшает когнитивные процессы путем усиления метаболических процессов в головном мозге, а в высоких дозах обладает реологическими и антитромбоцитарными эффектами.

Flicker L. и Grimley Evans J. провели метаанализ 23 испытаний с участием 1283 пациентов с деменцией различной этиологии, его результаты продемонстрировали, что у пациентов с деменцией препарат не влиял на показатели когнитивного функционирования, изменения в процессе лечения отмечались лишь по шкале общего клинического впечатления.

Следующим препаратом, который давно привлекал внимание исследователей возможным позитивным влиянием на познавательные функции, является винпоцетин. Препарат был изобретен в 60-е годы, это синтетический эфир алкалоида аповинкамина, получаемого из барвинка малого. Данные

у пациентов с деменцией не позволяли сделать вывод о долговременных полезных эффектах по причине недостаточного количества пациентов, принимавших препарат более шести месяцев.

Начиная с середины 60-х годов в ряде стран для лечения мозговых дисфункций, в числе которых: нарушения памяти, концентрации внимания, депрессия, тревога и головокружения, широко назначался один из экстрактов листьев дерева гинкго билоба (EGb761). Birks J., Grimley Evans J. и Lee H. (2007) проанализировали данные 35 РКИ, изучавших экстракт гинкго билоба у больных с различными формами деменции, их вывод состоял в следующем: препарат представляется безопасным при сравнении его побочных эффектов с плацебо, но предсказуемая и клинически значимая польза у лиц с деменцией или когнитивными нарушениями в РКИ непостоянна и неубедительна.

Таким образом, согласно систематическим обзорам группы Cochrane Collaboration, несколько препаратов, помимо ингибиторов холинэстеразы и мемантина, продемонстрировали в РКИ положительные эффекты на когнитивные функции и поведение у больных с различными формами деменции. Отметим, что многие препараты и группы фармакологических средств, например нестероидные противовоспалительные препараты, витамины В₆, В₁₂ и Е, селенин, D-циклосерин и целый ряд других средств, не продемонстрировали значимого влияния на когнитивное функционирование у пациентов с болезнью Альцгеймера. В таблице обобщены выводы систематических обзоров, касающиеся использования препаратов, обнаруживших эффективность в лечении деменции. Лучшие доказательства эффективности относятся к ницерголину. Важно отметить, что рассматривались, в первую очередь, доказательства эффективности. Доказательства безопасности использования этих препаратов также являются предпочтительными, но при назначении препарата конкретному пациенту следует в каждом случае учитывать наличие показаний, противопоказаний, побочные эффекты лекарственных средств и сопутствующие заболевания у пациентов.

Таблица. Обобщение выводов систематических обзоров группы Cochrane Collaboration относительно клинического использования препаратов у больных деменцией

Препарат	Выводы систематических обзоров группы Cochrane Collaboration
Ницерголин	Результаты метаанализа дают определенные доказательства положительного действия ницерголина на когнитивные функции и поведение; этот эффект поддерживается влиянием на оценки шкалы общего клинического впечатления [2]
Пирацетам	Согласно опубликованным данным применение пирацетама в лечении лиц, страдающих деменцией и когнитивными нарушениями, не оправдано [3]
Винпоцетин	Доказательства положительного действия винпоцетина на пациентов с деменцией неубедительны и не поддерживают его клиническое применение [5]
Экстракт гинкго билоба	Доказательства того, что гинкго билоба обладает предсказуемой и клинически значимой пользой для пациентов с деменцией и когнитивными нарушениями, противоречивы и неубедительны [1]

экспериментальных исследований демонстрировали положительное влияние винпоцетина на метаболические процессы и микроциркуляцию в головном мозге, производитель препарата рекомендовал его использование при цереброваскулярных и когнитивных нарушениях, однако доказательства его клинического использования, соответствующие современным регуляторным стандартам, в недостаточной степени оправдывают полезные эффекты винпоцетина у больных с деменцией. Такой вывод содержится в систематическом обзоре Szatmari S. и Whitehouse P. (2003). Авторы проанализировали данные трех РКИ с участием 583 пациентов с деменцией, однако наблюдаемые значимые отличия от плацебо в начале лечения дозами препарата 30 и 60 мг в день

Литература

- Birks J., Grimley Evans J., Lee H. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD003120.
- Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003159.
- Flicker L., Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001011.
- Mayer D. Essential Evidence-Based Medicine. 2nd edition. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2010.
- Szatmari S., Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003119.
- Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I.G., Popescu D.C., Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. Clin Drug Investig. 2008; 28(9): 533-52.

Подготовил **Станислав Костюченко**

