

И.В. ДОРОВСКИХ,
д.м.н., профессор,
Н.В. МАМАЕВА,
Г.Ю. МАЛЬЦЕВ,
А.С. ЗАКОВЯШИН,
К.М.Н.,
Е.В. ЧЕРЕШНЕВА

ФГУ «1586 Окружной
Военный Клинический
Госпиталь МВО» МО РФ

Опыт клинического применения Реминила (галантамина)

Проблема старения населения затрагивает врачей всех специальностей и особенно психиатров. Причиной тому нарастающая частота слабоумия у пожилых людей. Соответственно нарастает и социально-экономическое бремя общества по лечению и уходу за этой категорией больных. По данным эпидемиологического исследования психического здоровья пожилого населения Москвы, болезнью Альцгеймера (БА) страдает 4,5% жителей в возрасте 60 лет и старше (1).

Как известно, деменция обусловлена главным образом первичными нейродегенеративными процессами, сосудистой патологией или смешанным сосудисто-дегенеративным процессом. По данным литературы, перенесенный инсульт увеличивает риск возникновения сосудистой деменции (СоД) в 4-12 раз (9). На наш взгляд, современное состояние психофармакотерапии позволяет не оставлять без внимания и снижение когнитивной и психосоциальной деятельности, сопряженных с обычным процессом старения.

Общим механизмом для двух основных разновидностей деменций – болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СоД) – является холинергическая нейротрансмиттерная недостаточность, причастность которой к развитию слабоумия как при БА, так и СоД ныне общепризнанна, а ее компенсация холиномиметическими средствами стала одним из основных подходов

к терапии этого заболевания. Доказано, что увеличение концентрации центрального ацетилхолина сопровождается усилением процессов и числа синаптических контактов (4).

Галантамин (Реминил) – селективный конкурентный обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, способный усиливать эффекты ацетилхолина посредством модулирования никотиновых ацетилхолинэргических рецепторов (НАХР). Потенцирование никотиновых рецепторов позволяет усилить никотиновый ответ поврежденных рецепторов, позволяя функционировать холинергических нейронов. Кроме того, Реминил моделирует выделение глутамата, допамина и ГАВА (ГАМК), ослабляя, таким образом, психологические и поведенческие симптомы деменции. В результате повышения чувствительности НАХР (за счет модулирующего действия галантамина (Реминила) на НАХР) доказана эффективность препарата не только при БА, но и смешанной деменции (СмД) и сосудистой деменции (СоД).

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и переносимости Реминила в клинической практике. Нами было предпринято открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности Реминила при лечении БА, СоД и СмД.

В задачу исследования входило сравнение результатов терапии в зависимости от типа слабоумия, его нозологической принадлежности и степени тяжести.

Методика исследования разработана совместно с исследователями Научного центра психического здоровья (руководитель – проф. В.А. Концевой). Согласно протоколу исследования отбирались пациенты с мягкой или умеренно выраженной деменцией (по Clinical Dementia Rating) (11), БА (согласно критериям NINCDS/ADRDA), СоД (по критериям NINCDS-AIREN) и «смешанной» деменцией (СмД) (по критериям NINCDS/ADRDA). В исследование включались больные с оценкой показателя шкалы MMSE в диапазоне от 12 до 24 баллов на момент скринингового визита. При диагностике учитывались данные клинико-лабораторного исследования, включая КТ или МРТ головы.

Критерии исключения: из исследования исключались пациенты с деменциями иного генеза – опухолью головного мозга, болезнью Паркинсона, лобно-височной деменцией и иной патологией мозга, а также с так называемыми метаболическими деменциями и псевдодеменцией. Также не включались больные с тяжелой и/или декомпенсированной соматической патологией. Исключалось одновременное назначение препаратов, оказывающих воздействие на когнитивные функции: ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антагонистов NMDA-рецепторов, пептидных препаратов, антиоксидантов, ноотропов, нейролептиков и антидепрессантов с выраженным антихолинергическим действием, а также изменяющих абсорбцию препарата или снижающих частоту сердечных сокращений.

В соответствии с протоколом исследования предусматривалась 3-месячная терапия больных Реминилом в дозе препарата 8 мг/сут. (в 2 приема) в 1-й месяц терапии и 16 мг/сут. (в 2 приема) на протяжении последующих 2 месяцев.

Эффективность терапии анализировали с помощью следующих клинических и психометрических шкал: MMSE, шкалы оценки когнитивных функций ADAS-Cog и навыков повседневной активности (IADL), нарушения поведения при БА (BEHAVE-AD) и общего клинического впечатления (CGL). Кроме того, в специальной таблице фиксировали нежелательные эффекты терапии. Оценка по шкале MMSE производилась четырехкратно: при «нулевом» визите и далее через каждый месяц; по остальным шкалам – трехкратно: при «нулевом» визите, через 1 и 2 месяца.

В исследовании участвовали 14 больных (7 мужчин и 7 женщин). У 4 из них диагностирована БА с поздним началом, у 6 имела место СоД и у 4 – СмД. У 11 пациентов имела место мягкая и у 3 – умеренно выраженная деменция. Средний возраст начала болезни (появления слабоумия) был равен $65,3 \pm 6,4$ г. Средний возраст больных к началу терапии был $71,7 \pm 7,8$ г. Продолжительность деменции составляла от 2 до 10 лет, в среднем – $5,8 \pm 3,9$ г. Более чем половина больных ($n = 8$; 57%) страдали теми или иными соматическими заболеваниями, преимущественно артериальной гипертонией, ИБС, кардиосклерозом, сосудистой энцефалопатией.

Все больные завершили трехмесячный курс лечения. При статистической обработке данных использовались программы SPSS 12.

Оценка динамики данных шкалы MMSE проводилась на основании вычисления суммарного ее показателя; анализ результатов шкал ADAS-Cog, IADL и BEHAVE-AD опирался на данные разницы их суммарных показателей между начальной и последующей оценками (таблица 1). При этом рассчитывались средние показатели упомянутых шкал путем попарного сравнения их исходной величины с каждой из последую-

Таблица 1. Средние суммарные показатели шкал MMSE, ADAS-Cog, IADL, BEHAVE AD перед началом терапии

Шкала	Мягкая деменция (n = 11)	Умеренная деменция (n = 3)	Всего (n = 14)
	M ± SD	M ± SD	M ± SD
MMSE	21,82 ± 1,25	14,33 ± 2,52	20,21 ± 3,51
ADAS-cog	18,09 ± 3,51	33,00 ± 3,00	21,29 ± 7,15
IADL	10,09 ± 2,51	24,33 ± 1,53	13,14 ± 6,48
BEHAVE-AD	4,55 ± 2,58	8,00 ± 4,36	5,29 ± 3,19

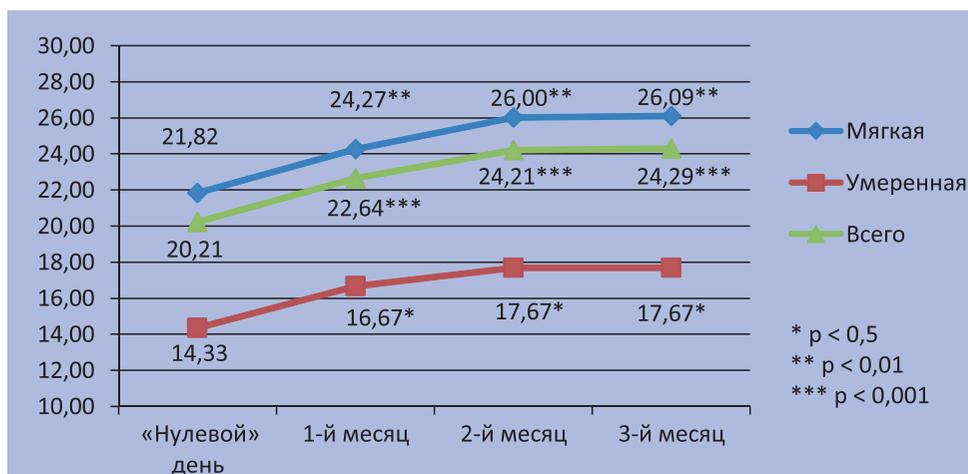


Рисунок 1. Динамика среднего суммарного показателя MMSE при мягкой, умеренной деменции и по группе в целом

щих методом Вилкоксона. Данные шкалы CGL подвергались частотно-массовому (в процентах) анализу.

Исходные данные демонстрируют достоверное соответствие между степенью тяжести слабоумия и его оценкой по данным шкал MMSE и ADAS-Cog, характеризующих различные параметры когнитивных функций больных, а также шкалы IADL, выявляющей степень адаптации их в быту. Подобная тенденция, не достигающая, однако, степени статистической достоверности, наблюдалась и по данным шкалы BEHAVE-AD, фиксирующей весьма разнородные симптомы, из числа которых наиболее часто у обследованных нами больных отмечались нерезко выраженные (в пределах 1-2 баллов) нарушения сна (98%), тревога и фобии (78,5%), субдепрессии (64%), отдельные бредовые симптомы (14,2%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рисунок 1 демонстрирует статистически достоверную позитивную

динамику когнитивного функционирования больных, по данным шкалы MMSE, как по группе в целом, так и при мягкой и умеренной деменции уже к исходу первого месяца терапии. Обращает на себя внимание стабилизация данного показателя после двух месяцев терапии у больных с умеренной деменцией, тогда как у больных с мягкой деменцией статистически достоверное возрастание этого показателя имело место на протяжении всего периода наблюдения.

Сведения о динамике среднего показателя разницы суммарных показателей шкал ADAS-Cog, IADL и BEHAVE-AD приведены в таблице 2.

По данным шкалы ADAS-Cog, как при мягкой и умеренной тяжести деменции, так и по группе в целом статистически достоверное улучшение когнитивных функций больных отмечено уже после 2 месяцев терапии. Показатели этого улучшения возрастали примерно еще на половину к исходу 3 месяца терапии. Подобную динамику

Таблица 2. Динамика среднего показателя разницы сумм баллов шкал ADAS-Cog, IADL, BEHAVE-AD

	2-й месяц			3-й месяц		
	n	M ± SD	p	n	M ± SD	p
ADAS-Cog						
Мягкая деменция	11	-5,82 ± 4,38	0,003	11	-7,73 ± 4,59	0,003
Умеренная деменция	3	-5,33 ± 4,51	0,1	3	-7,00 ± 4,36	0,1
Всего	14	-5,72 ± 7,80	0,0009	14	-7,58 ± 7,97	0,0009
IADL						
Мягкая деменция	11	-0,27 ± 2,18	0,1	11	-0,36 ± 2,15	0,1
Умеренная деменция	3	-0,66 ± 2,08	-	3	-0,66 ± 2,08	-
Всего	14	-0,38 ± 6,25	0,04	14	-0,43 ± 6,28	0,04
BEHAVE-AD						
Мягкая деменция	11	-1,73 ± 1,25	0,01	11	-2,00 ± 1,37	0,01
Умеренная деменция	3	-3,00 ± 2,65	0,1	3	-4,33 ± 2,08	0,1
Всего	14	-2,00 ± 1,77	0,003	14	-2,50 ± 1,53	0,003



Рисунок 2. Динамика состояния больных по данным шкалы CGL

претерпевали и соответствующие показатели шкалы BEHAVE-AD, что свидетельствовало о редукции сопутствующих слабоумию продуктивных психопатологических симптомов и поведенческих расстройств. Показатели шкалы IADL у больных с мягкой деменцией демонстрировали достоверное улучшение функциональных возможностей пациентов ко 2 месяцу терапии, с небольшим последующим улучшением к концу 3 месяца. Тогда как у больных с умеренной деменцией такой тенденции не отмечалось, возможно, из-за малого числа больных.

По данным шкалы CGL (рисунок 2), различной степени положительная динамика состояния больных по группе в целом как после 1, так и после 3 мес. терапии отмечена у 80% больных. При всех вариантах слабоумия преобладало минимальное улучшение, при этом отсутствовали случаи ухудшения состояния. Выраженное улучшение наблюдалось только у трети пациентов с мягкой деменцией уже ко 2 месяцу терапии. По завершении терапии улучшение состояния в целом констатировано в 2 раза чаще при мягкой, чем при умеренно выраженной деменции.

В зависимости от диагностической принадлежности деменции удалось сравнить результаты терапии только при мягкой деменции, так как практически все случаи СоД соответствовали мягкой деменции. Отобранные для сравнения лица с БА (n = 3) и СоД (n = 4) отличались по возрасту начала слабоумия (74,3 ± 9,8 и 66,5 ± 6,3 лет соответственно), а также по возрасту больных к началу терапии (79,2 ± 11,5 и 70,75 ± 9,5 лет соответственно).

По данным шкалы MMSE (рисунок 3), при примерно одинаковом показателе оценка к началу терапии в группах БА и СоД после 3 месяцев терапии, улучшение когнитивных функций при СоД оказалось более выраженным (примерно на 2,5 балла), чем при БА. Аналогичная тенденция отмечена и по данным шкал ADAS-Cog и IADL. Средний суммарный показатель шкалы BEHAVE-AD улучшался более заметно при СоД. Однако малое число наблюдений делает некорректной статистическую обработку данных по вышеуказанным шкалам. После 1 месяца терапии при БА отмечались случаи с минимальным улучшением, а при СоД доминировали случаи с умеренным улучшением. При СоД уже на этом раннем этапе лечения примерно у 21% больных наблюдалось выраженное и у 9% – умеренное улучшение.

У включенных в исследование 4 больных со СмД тяжесть слабоумия была легкой. Средний возраст начала развития деменции составлял 64,0 ± 4,9 года, средний возраст больных к началу лечения – 67,75 ± 7,7 года.

Рисунок 4 демонстрирует позитивную динамику когнитивных функций больных СмД по данным шкалы MMSE улучшение составило почти 5 баллов по сравнению с исходной оценкой. Явное улучшение больных СмД наблюдалось и по показателям других шкал, но особенно заметно оно было к моменту завершения терапии.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Умеренно выраженные нежелательные явления наблюдались у 2 больных (14,2%). В одном случае от





Реминил

галантамин



- **Достоверно улучшает когнитивные функции^{1,2}**
- **Задерживает нарастание поведенческих расстройств^{1,2}**
- **Поддерживает повседневную активность пациента^{1,3}**
- **Простая схема подбора дозы⁴**

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. - М.: Пульс, 2003
2. Захаров В.В. Современные подходы к ведению пациентов с деменцией // Нервные болезни. - 2006. - №1. - С.27-32
3. Дамулин И.В. Использование галантамина (Реминила) в неврологической практике // Неврологический журнал. - 2005. - №1. - С.33-39
4. Инструкция по применению препарата Реминил

За полной информацией о препарате обращайтесь:
121 614 Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.3
тел: (495) 755-83-57 факс: (495) 755-83-58



ЯНССЕН-СИЛАГ
Подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»

Регистрационный номер -- П № 14598 от 25.02.2003
JC-RUS/RE/2008/July/292/01

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.

