

Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с деменцией

*А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва, 129226, Российская Федерация

Резюме. Для лечения деменции и болезни Альцгеймера в настоящее время применяются лекарственные средства из группы ингибиторов холинэстеразы и/или неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Назначение этих лекарственных средств способствует временному улучшению или стабилизации нарушений памяти и других когнитивных функций, регрессу поведенческих нарушений, снижению зависимости пациента от окружающих, но в то же время может приводить к развитию нежелательных реакций. Цель работы: анализ информации о безопасности лекарственных средств из группы ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина, применяемых для лечения деменции. Показано, что на фоне стимуляции холинорецепторов наблюдаются такие нежелательные реакции, как сокращение и сужение зрачка (миоз), увеличение кривизны хрусталика, спазм аккомодации (нарушение зрения и увеличение риска падений), снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия) и угнетение проведения импульсов по проводящей системе сердца, повышение тонуса бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчного и мочевого пузыря, снижение тонуса сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря, усиление секреции экзокринных и желез желудка, жажда, спутанность сознания. Блокада NMDA-рецепторов и, соответственно, нарушение обмена глутамата в центральной нервной системе являются причиной нейротоксичности антагонистов NMDA-рецепторов, а также могут вызывать головокружение, чувство усталости, галлюцинации, сонливость, спутанность сознания. В случае развития нежелательных реакций по возможности следует прекратить прием препарата или уменьшить его дозу, при передозировке или иной необходимости — назначить симптоматическую терапию. Информация о безопасности ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов имеет важное практическое значение для специалистов здравоохранения, в том числе в области фармаконадзора, так как позволяет оценить возможные риски, связанные с применением препаратов этих групп. Кроме того, информация может быть использована для оптимизации и индивидуализации схем фармакотерапии пациентов с деменцией, в том числе для разработки отечественных протоколов по депрескрайбингу препаратов (научно обоснованной практике отмены, замены или постепенного снижения дозы) у лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: деменция; безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; донепезил; ривастигмин; галантамин; мемантин

Для цитирования: Переверзев АП, Остроумова ОД, Ткачева ОН, Котовская ЮВ. Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с деменцией. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):190–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-190-199>

***Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Safety of Cholinesterase Inhibitors and NMDA Receptors Antagonists for the Treatment of Patients with Dementia

*A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya

*Pirogov Russian National Research Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Russian Clinical and Research Center of Gerontology,
16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russian Federation*

Abstract. For the treatment of dementia and Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and/or the non-competitive inhibitor of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA receptors) memantine are currently used. The administration of these

drugs can help temporarily improve or stabilize memory impairments and other cognitive functions, regress behavioral disorders, reduce the patient's dependence on others, but at the same time can lead to the development of adverse drug reactions. The aim of this study was to analyze the information on the safety of acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and the non-competitive inhibitor of NMDA receptors used to treat dementia. It was shown that stimulation of cholinergic receptors can lead to adverse drug reactions as contraction and narrowing of the pupil (miosis), an increase in lens curvature, accommodation spasm (visual impairment and an increased risk of falls), a decrease in heart rate (bradycardia) and inhibition of conduction of impulses through the conducting system heart, increased tone of the bronchi, gastrointestinal tract, gall and bladder, decreased tone of the sphincters of the digestive tract and bladder, increased secretion of exocrine and glands of the stomach, agitation, confusion. Blockade of NMDA receptors due to impairment of glutamate metabolism in the central nervous system may be the cause of neurotoxicity of NMDA receptor antagonists, and also causes dizziness, feeling of tiredness, hallucinations, drowsiness, and confusion. In case of development of adverse reactions, if possible, it is necessary to stop using the drug or reduce its dose, in case of an overdose or other need, prescribe symptomatic therapy. Information on the safety of cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists presented in the article is of practical importance for healthcare professionals, as it allows them to assess the possible risks associated with the use of drugs of these groups more accurately. In addition, the information can be used to optimize and individualize the pharmacotherapy regimens for patients with dementia, including the development of domestic protocols for the deprescribing of drugs (evidence-based practice of withdrawal, replacement or gradual dose reduction) in the elderly.

Key words: dementia; drug safety; adverse drug reactions; donepezil; rivastigmine; galantamine; memantine

For citation: Pereverzev AP, Ostroumova OD, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV. Safety of cholinesterase inhibitors and NMDA receptors antagonists for the treatment of patients with dementia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):190–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-190-199>

***Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Деменция — приобретенные устойчивые полифункциональные когнитивные нарушения, которые выражены в значительной степени, определяются на фоне сохраненного сознания и имеют причиной органическое поражение головного мозга¹. Деменция диагностирована у более чем 35 млн человек во всем мире, и ежегодно регистрируется около 7,7 млн новых случаев². При этом около 60–80 % случаев приходится на деменцию при болезни Альцгеймера [1]. Учитывая тенденцию к старению населения, прогнозируется³, что количество больных с деменцией к 2050 г. может возрасти до 115 млн. Деменция является одной из ведущих причин инвалидности и зависимости от посторонней помощи среди пожилых людей во всем мире. Физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие этого заболевания испытывают не только пациенты, но и лица, осуществляющие уход за ними, семьи пациентов с деменцией и общество в целом⁴. Деменция, и прежде всего деменция при болезни Альцгеймера, становится все более актуальной проблемой для мировой системы здравоохранения.

Клиническая картина деменции складывается из когнитивных нарушений (памяти, внимания, управляющих функций, речи и др.), поведенческих расстройств (апатия, раздражительность или агрессивность, нарушения пищевого поведения, сна и др.), эмоциональных расстройств (тревога, депрессия и др.) и нарушений способности заниматься повседневной деятельностью⁵. Все это приводит к невозможности пациентом осуществлять базовую и инструментальную активность, а на стадии тяжелой деменции — к необходимости постоянного круглосуточного ухода за ним.

Для лечения деменции в настоящий момент применяются медикаментозные и немедикаментозные методы терапии. К немедикаментозным методам относят когнитивный тренинг, регулярные занятия физической активностью, соблюдение диеты с повышенным уровнем антиоксидантов. Медикаментозная терапия включает назначение лекарственных средств (ЛС) из группы ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или неконкурентного антагониста N-метил-D-аспарат-рецепторов (NMDA-рецепторов) мемантина⁶.

¹ Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, ред. Гериатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

² The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends (WHO/MSD/MER/15.3). WHO; 2015.

³ Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013. Journey of Caring: An analysis of long-term care for dementia. Alzheimer's Disease International; 2013.

⁴ Деменция. Информационный бюллетень. Всемирная организация здравоохранения. 14 мая 2019 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

⁵ Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, ред. Гериатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

⁶ Там же.

Механизм действия первой группы ЛС, применяемых при деменции, связан с ингибированием фермента ацетилхолинэстеразы, что приводит к повышению в центральной нервной системе (ЦНС) концентрации ацетилхолина — нейромедиатора, участвующего в процессах памяти и обучения; второй группы ЛС — с ингибированием ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего NMDA, который играет ключевую роль в синаптической пластичности, а следовательно, в процессах памяти и обучения [2–7].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применение противодементных ЛС может способствовать временному улучшению или стабилизации нарушений памяти и других когнитивных функций, регрессу поведенческих нарушений, снижению зависимости пациента от окружающих⁷. В то же время прием этих препаратов может приводить к развитию различных нежелательных реакций (НР). Так, на фоне стимуляции холинорецепторов вследствие увеличения концентрации ацетилхолина наблюдаются сокращение и сужение зрачка (миоз), увеличение кривизны хрусталика, спазм аккомодации (следствием чего являются нарушение зрения и увеличение риска падений); снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия) и угнетение проведения импульсов по проводящей системе сердца; повышение тонуса бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчного и мочевого пузыря; снижение тонуса сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря; усиление секреции экзокринных желез и желез желудка; жажда, спутанность сознания⁸ и др.

Блокада NMDA-рецепторов и, соответственно, нарушение обмена глутамата в ЦНС являются причиной нейротоксичности антагонистов NMDA-рецепторов, в частности образования таких специфических повреждений мозга, как лезии Олни (Olney's lesions). Среди других возможных НР препаратов этой группы — головокружение, чувство усталости, галлюцинации, сонливость, спутанность сознания⁹ [8, 9].

Цель работы — анализ информации о безопасности ЛС из группы ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов, применяемых для лечения деменции.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, руководствах и методических рекомендациях по лечению деменции различных типов, матери-

алах баз данных НР, инструкциях по медицинскому применению ЛС.

ЧАСТОТА И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

В Кокрейновском систематическом обзоре эффективности и безопасности применения донепезила для лечения деменции при болезни Альцгеймера объем выборки составил 8257 человек (30 исследований, данные 28 из которых были использованы для систематического обзора) [10]. В большинстве исследований период наблюдения составил 6 и менее месяцев. Доза донепезила составляла 5 и 10 мг/сут. Преимущественно была проанализирована информация о применении донепезила в дозе 10 мг/сут при длительности курса 24–26 недель (3396 больных, 13 исследований, 11 из которых были многоцентровыми; средний возраст пациентов — 75 лет). Пациенты, получавшие терапию донепезилом, имели больший риск развития НР по сравнению с группой плацебо (ОШ 1,59, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,31–1,95; 2500 больных, 10 исследований), а также больший риск досрочного выбывания из исследования по сравнению с группой плацебо (24 и 20 % соответственно, ОШ 1,25, 95 % ДИ 1,05–1,50; 2846 больных, 12 исследований) [10].

В Кокрейновском систематическом обзоре эффективности и безопасности применения галантамина для лечения болезни Альцгеймера и деменции с умеренными когнитивными нарушениями (11 исследований в параллельных группах; длительность терапии от 12 недель до 2 лет, чаще всего 26 недель; количество пациентов в каждом исследовании от 95 до 1062) было показано, что галантамин хорошо переносился пациентами, однако довольно часто на фоне его применения отмечались НР со стороны желудочно-кишечного тракта. Например, ОШ возникновения тошноты варьировало от 2,9 (95 % ДИ 1,7–5,3) при применении галантамина в дозе 16 мг/сут до 4,6 (95 % ДИ 3,0–7,0) при его использовании в дозе 32 мг/сут [11]. В ряде исследований, включенных в анализ, отмечалось увеличение числа НР в группе пациентов, получавших галантамин, как минимум на 5 %. Наблюдались следующие НР: тремор, анорексия, рвота, тошнота, боль в животе, потеря массы тела, головная боль,

⁷ Там же.

⁸ Аляутдин РН, ред. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

⁹ Ebixa®. Memantine Hydrochloride Tablets 10 mg. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist. Product monograph. <https://www.lundbeck.com/upload/ca/en/files/pdf/pm/Ebixa.pdf>

Ebixa. Annex I. Summary of product characteristics. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132979/annx_132979_en.pdf

диарея, агитация. При применении галантамина в дозе 8 мг/сут частота развития перечисленных НР не была статистически значимо выше плацебо. С приемом препарата в дозе 16 мг/сут были статистически значимо ассоциированы тошнота, рвота, диарея; в дозе 24 мг/сут — тошнота, рвота, головокружение, потеря массы тела, тремор и головная боль; в дозе 32 мг/сут — тошнота, рвота, головокружение, потеря массы тела, анорексия, боль в животе, тремор и головная боль [11].

В Кокрейновском систематическом обзоре эффективности и безопасности применения ривастигмина, в который вошло 13 исследований длительностью 12–52 недель (объем выборки 73450 пациентов), было показано, что вероятность досрочного выбытия из исследования вне зависимости от причины или развития НР у пациентов, получающих терапию ривастигином, была в 2 раза выше по сравнению с группой плацебо: ОШ 2,01, 95 % ДИ 1,1–2,37, $n = 3569$ и ОШ 2,16, 95 % ДИ 1,82–2,57, $n = 3587$ соответственно [12].

Экспертами Кокрейновского сотрудничества также был проведен анализ эффективности и безопасности применения ингибиторов холинэстеразы, объединивший результаты 13 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах [13]. Общая выборка составила 7298 пациентов (2228 больных, принимавших донепезил, 2267 — галантамин, 2803 — ривастигмин). Метаанализ 12 исследований показал, что количество пациентов, у которых наблюдалась по меньшей мере одна НР, было достоверно больше в группе получавших ингибитор холинэстеразы, чем в группе плацебо (72 и 57 % соответственно). При этом ОШ было наибольшим в группе галантамина, а наименьшим — в группе донепезила [13].

В двух обзорах безопасности мемантина, выполненных специалистами Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА)¹⁰ и Кокрейновского сотрудничества [14], показано, что мемантин имел удовлетворительный профиль безопасности при его применении как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими ЛС для лечения деменции¹¹ [14, 15].

В обзор ЕМА вошли данные 9 плацебо-контролируемых исследований, в которых изучались эффекты применения мемантина в виде монотерапии и в комбинации с ингибиторами холинэстеразы. В общей сложности были проанализированы данные 3379 пациентов, 1784 из них получали мемантин (средняя длительность лечения — 154 дня).

Общая частота развития НР (преимущественно умеренной степени выраженности), потребовавших медицинского вмешательства, составила около 70 % для пациентов как группы мемантина, так и группы плацебо. Частота развития серьезных НР была даже ниже в группе мемантина по сравнению с группой плацебо (12,7 и 13,8 % соответственно), хотя эти различия были статистически незначимы. Большинство серьезных НР в обеих группах не имело высокого уровня значимости причинно-следственной связи. Летальные исходы от сердечно-сосудистой или респираторной патологии были зарегистрированы у 48 пациентов на фоне терапии мемантином и у 45 — в группе плацебо и, по мнению авторов обзора, не были связаны с исследуемым препаратом¹².

Результаты Кокрейновского обзора безопасности и переносимости мемантина [14] основывались на данных 9 клинических исследований III фазы, которые были рассмотрены в обзоре ЕМА¹³. В Кокрейновский обзор, кроме того, были включены данные трех исследований II фазы на параллельных группах у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией [14]. В общей сложности в исследовании было вовлечено 3593 пациентов. На основании результатов анализа авторами обзора был сделан вывод о том, что мемантин удовлетворительно переносится и имеет относительно невысокую частоту развития НР, в частности, меньший риск развития агитации по сравнению с плацебо: 134 случая у 1739 пациентов (7,7 %) и 175 случаев у 1873 пациентов (9,3 %) соответственно (ОШ 0,78; 95 % ДИ 0,61–0,99; уровень значимости $p = 0,04$).

Данный эффект был чуть выше в группе пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и тяжелой степени: 58 случаев у 506 пациентов (12 %) и 88 случаев у 499 пациентов (18 %) соответственно (ОШ 0,6; 95 % ДИ 0,42–0,86; $p = 0,005$). Однако было отмечено, что данные о влиянии мемантина на уровень агитации, которая уже имела место у пациентов на момент начала приема мемантина, отсутствуют [14].

В другом Кокрейновском обзоре (44 исследования, около 10 000 испытуемых) [16], было показано, что у пациентов, принимавших мемантин, реже развивалась агитация: отношение рисков (ОР) 0,81 (95 % ДИ 0,66–0,99; на 25 пациентов меньше на каждые 1000 больных (95 % ДИ 1–44)). Также представлены данные об ограниченной клинической пользе мемантина для лечения агитации, полученные на основании результатов трех дополнительных исследований. Например, по результатам

¹⁰ Ebixa, INN-Memantine. Scientific Discussion. EMEA; 2004. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/ebixa-epar-scientific-discussion_en.pdf

¹¹ Там же.

¹² Там же.

¹³ Там же.

опросника Коген-Мансфилд для оценки возбуждения (Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI) клиническая польза применения мемантина — 0,50 баллов по CMAI, 95 % ДИ 3,71–4,71 [16].

В международной базе данных о НР ВОЗ VigiBase, насчитывающей более 20 млн спонтан-

ных сообщений, зарегистрирован целый ряд случаев развития осложнений при фармакотерапии противодementными ЛС. Наиболее часто встречающиеся НР приведены в таблице 1.

Так, наиболее часто при применении мемантина отмечались спутанность сознания (925 сообщений),

Таблица 1. Нежелательные реакции противодementных лекарственных средств, зарегистрированные в базе данных ВОЗ VigiBase (по состоянию на 10.07.2019)¹⁴

Table 1. Adverse drug reactions associated with the use of antidementia drugs, registered in VigiBase database (according to 10.07.2019)¹⁴

Нежелательная реакция	Количество сообщений о нежелательных реакциях			
	Мемантин (1984–2019 гг.)	Галантамин (1976–2019 гг.)	Ривастигмин (1998–2019 гг.)	Донепезил (1997–2019 гг.)
Головокружение	778	237	711	889
Сонливость	531	100	268	336
Судороги	296	126	267	482
Головная боль	291	148	308	495
Когнитивные нарушения	42	24	101	98
Спутанность сознания	925	165	768	575
Ажитация	409	123	359	451
Астения	307	79	296	293
Агрессия	248	79	280	322
Галлюцинации	230	85	475	373
Тошнота	243	383	1147	1411
Боль в животе	45	63	187	236
Гипотензия	99	58	185	167
Гипертензия	97	45	205	106
Инфекции мочевыводящих путей	131	31	163	69
Дисфагия	59	44	116	72
Рвота	196	364	1135	1234
Диарея	198	195	571	981
Синкопе	133	152	384	546
Констипация	237	17	71	86
Бессонница	178	56	189	492
Падение	398	157	611	330
Депрессия	112	38	186	183
Дерматит	5	4	45	22
Делирий	86	45	134	133
Эритема	25	7	409	30
Отек	19	8	31	29
Кожный зуд	74	42	761	154
Смерть	140	129	673	214
Снижение массы тела	—	98	—	—
Всего сообщений	8816	4556	14703	14721

Примечание. «—» — нежелательная реакция не зарегистрирована.

Note. «—» — adverse drug reaction is not registered.

¹⁴ VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/>

головокружение (778 сообщений) и сонливость (531 сообщение). Прием донепезила, ривастигмина и галантамина чаще всего был ассоциирован с развитием тошноты и рвоты (1411, 1147, 383 сообщения соответственно), головокружения (889, 711, 237 сообщений соответственно) и ажитации (451, 359, 123 сообщения соответственно). Наиболее вероятно, что данные НР относятся к типу А (зависимые от дозы), и их возникновение связано с механизмом действия ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов. Полученные данные сопоставимы с результатами более ранних работ других исследователей — J.W. Olney с соавт. (1989 г.), R.J. Nargreaves с соавт. (1994 г.) [8, 9].

Анализ информации двух национальных баз фармаконадзора, Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) и Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database (CVARD), позволил выявить соответственно 9877 и 2247 сообщений о НР, ассоциированных с при-

емом ингибиторов холинэстеразы, которые применяли для лечения деменции [17]. Обнаружена большая частота сообщений о летальных исходах на фоне терапии ривастигмином в сравнении с другими препаратами этой группы в обеих базах данных: FAERS (ОШ 3,42; 95 % ДИ 2,94–3,98; $p < 0,0001$) и CVARD (ОШ 3,67; 95 % ДИ 1,92–7,00; $p = 0,001$). Результаты анализа представлены в таблицах 2 и 3 [17]. Таким образом, необходимо принимать во внимание повышение риска летального исхода на фоне применения ривастигмина для лечения деменции.

В обзоре безопасности и переносимости мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы, подготовленном R.W. Jones (2010 г.) [15], на основании анализа инструкций по медицинскому применению были систематизированы данные об очень частых ($>10\%$) и частых (1–10 %) НР при применении данных ЛС для лечения деменции (табл. 4).

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции ингибиторов холинэстеразы, зарегистрированные в базе данных Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (адаптировано из [17])

Table 2. The most common adverse drug reactions associated with the use of cholinesterase inhibitors, registered in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (adapted from [17])

Нежелательная реакция	Количество сообщений о нежелательных реакциях на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ	ОШР (95 % доверительный интервал)	Уровень значимости p	Количество сообщений о нежелательных реакциях на класс ИХЭ	Частота нежелательных реакций на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ (%)	Частота нежелательных реакций на класс ИХЭ (%)
Ривастигмин (общее количество сообщений — 5918)						
Смерть	995	3,42 (2,94–3,98)	$<0,0001$	1216	16,81	12,31
Рвота	472	н/д	н/д	690	7,98	6,99
Падение	417	1,28 (1,08–1,52)	0,0038	638	7,05	6,46
Тошнота	374	н/д	н/д	557	6,32	5,64
Спутанность сознания	361	н/д	н/д	475	6,10	4,81
Головокружение	256	н/д	н/д	381	4,33	3,86
Пневмония	253	1,43 (1,15–1,78)	0,0016	373	4,28	3,78
Диарея	245	н/д	н/д	375	4,14	3,80
Галлюцинации	224	н/д	н/д	305	3,79	3,09
Чувство недомогания	219	н/д	н/д	304	3,70	3,08
Синкопе	175	0,69 (0,55–0,85)	0,0007	н/д	н/д	н/д
Потеря сознания	128	0,71 (0,55–0,91)	0,0071	н/д	н/д	н/д
Судороги	106	0,52 (0,40–0,67)	$<0,0001$	н/д	н/д	н/д

Продолжение таблицы 2

Нежелательная реакция	Количество сообщений о нежелательных реакциях на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ	ОШР (95 % доверительный интервал)	Уровень значимости p	Количество сообщений о нежелательных реакциях на класс ИХЭ	Частота нежелательных реакций на конкретное лекарственное средство из класса ИХЭ (%)	Частота нежелательных реакций на класс ИХЭ (%)
Рабдомиолиз	11	0,07 (0,04–0,13)	<0,0001	н/д	н/д	н/д
Донепезил (общее количество сообщений — 2221)						
Смерть	95	0,26 (0,21–0,32)	<0,0001	1216	4,28	12,31
Брадикардия	178	н/д	н/д	338	8,01	3,42
Падение	139	0,96 (0,79–1,16)	0,6616	638	6,26	6,46
Пневмония	70	0,79 (0,61–1,03)	0,0800	н/д	н/д	н/д
Рвота	122	н/д	н/д	690	5,49	6,99
Синкопе	118	1,87 (1,49–2,34)	<0,0001	343	5,31	3,47
Потеря сознания	59	1,08 (0,80–1,45)	0,6185	н/д	н/д	н/д
Судороги	99	2,49 (1,91–3,23)	<0,0001	240	4,46	2,43
Тошнота	99	н/д	н/д	557	4,46	5,64
Удлинение интервала QT	94	н/д	н/д	130	4,23	1,32
Рабдомиолиз	94	н/д	н/д	114	4,23	1,15
Галантамин (общее количество сообщений — 1738)						
Смерть	126	0,51 (0,42–0,61)	<0,0001	1216	7,25	12,31
Рвота	96	н/д	н/д	690	5,52	6,99
Тошнота	84	н/д	н/д	557	4,83	5,64
Падение	82	0,68 (0,53–0,86)	0,0012	638	4,72	6,46
Снижение аппетита	64	н/д	н/д	304	3,68	3,8
Потеря сознания	61	1,55 (1,15–2,08)	0,0036	248	3,51	2,51
Головокружение	59	н/д	н/д	381	3,39	3,86
Брадикардия	57	н/д	н/д	338	3,28	3,42
Спутанность сознания	56	н/д	н/д	475	3,22	4,81
Пневмония	50	0,72 (0,53–0,97)	0,0309	н/д	н/д	н/д
Синкопе	50	0,79 (0,59–1,08)	0,1358	н/д	н/д	н/д
Судороги	35	0,80 (0,55–1,14)	0,2156	н/д	н/д	н/д
Рабдомиолиз	9	0,40 (0,20–0,79)	0,0082	н/д	н/д	н/д

Примечание. н/д — нет данных; ОШР — отношение шансов репортирования; ИХЭ — ингибиторы холинэстеразы.
Note. н/д — no data; ОШР — reporting odds ratio; ИХЭ — cholinesterase inhibitors.

Таблица 3. Сообщения о летальных исходах на фоне применения препаратов из группы ингибиторов холинэстеразы, которые зарегистрированы в базе данных нежелательных реакций Canada Vigilance Adverse Reaction database (адаптировано из [17])

Table 3. The reports of deaths associated with the use of cholinesterase inhibitors, registered in the Canada Vigilance Adverse Reaction database (adapted from [17])

Название лекарственного средства	Количество сообщений	ОШР смерть (95 % доверительный интервал)	Уровень значимости <i>p</i>
Ривастигмин	64	3,67 (1,92–7,00)	0,0001
Донепезил	6	0,23 (0,10–0,54)	0,0006
Галантамин	5	0,57 (0,23–1,43)	0,2317

Примечание. ОШР — отношение шансов репортирования.

Note. ОШР — reporting odds ratio.

Таблица 4. Частота возникновения нежелательных реакций при применении противодементных лекарственных средств (адаптировано из [15])

Table 4. The frequency of adverse drug reactions associated with the use of anti-dementia drugs (adapted from [15])

Лекарственное средство	Нежелательная реакция
Очень частые нежелательные реакции (>10 %)	
Мемантин	Нет данных
Донепезил	Диарея, головная боль, тошнота
Галантамин	Тошнота, рвота
Ривастигмин	Диарея, головокружение, анорексия, тошнота, рвота
Частые нежелательные реакции (1–10 %)	
Мемантин	Констипация, головокружение, головная боль, гипертензия, сонливость
Донепезил	Дискомфорт в животе, агрессивное поведение, ажитация, анорексия, простуда, головокружение, усталость, галлюцинации, бессонница, мышечные судороги, боль, кожный зуд, сыпь, синкопе, недержание мочи, рвота
Галантамин	Боль в животе, анорексия, астения, спутанность сознания, депрессия (очень редко с суицидальными мыслями), диарея, головокружение, диспепсия, падение, ощущение усталости, жар, головная боль, гипертензия, травма, бессонница, чувство недомогания, ринит, сонливость, синкопе, тремор, инфекции мочевыводящего тракта, увеличение массы тела
Ривастигмин	Боль в животе, диспепсия, ажитация, спутанность сознания, усталость и астения, головная боль, чувство недомогания, сонливость, повышенная потливость, тремор, снижение массы тела

В ретроспективное исследование типа случай-контроль, проведенное E.Y. Lim с соавт. (2018 г.) [18], были включены данные 77 пациентов с деменцией в возрасте 85 лет и старше (средний возраст $87,34 \pm 2,49$ года), которые принимали противодементные ЛС, проходили нейрокогнитивное тестирование по меньшей мере однократно и впоследствии находились под наблюдением врача (средний период наблюдения составил $22,00 \pm 4,50$ мес). Для группы контроля были выбраны пациенты моложе 85 лет (средний возраст $74,62 \pm 3,47$ года) с аналогичными критериями включения (78 человек, средний период наблюдения — $21,12 \pm 5,16$ мес). Нежелательные реакции были отмечены у 26 больных (33,3 %) группы контроля (тошнота/рвота — 18 %, кожная сыпь — 9 %, диарея — 2,6 %, анорексия — 2,6 %, головокружение — 1,3 %, нарушения сна — 1,3 %, спутанность сознания — 1,3 %) и у 26 пациентов

(33,8 %) из основной группы (тошнота/рвота — 15,5 %, кожная сыпь — 12,9 %, головокружения — 7,9 %, анорексия — 2,6 %, нарушения сна — 2,6 %, спутанность сознания — 2,6 %, диарея — 1,3 %; $p = 0,095$). Прекратил прием ЛС вследствие развития НР 21 пациент (26,9 %) в возрасте моложе 85 лет и 13 пациентов (16,9 %) в возрасте ≥ 85 лет ($p = 0,131$). При этом не было выявлено статистически значимых различий между группами в результатах проведения тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и по шкале инструментальной активности пациентов в повседневной жизни (Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL scale) [18].

Применение ЛС из группы ингибиторов холинэстеразы и неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина пациентов пожилого и

старческого возраста может приводить к падениям, ухудшению функционального статуса, усугублению существующих и развитию других гериатрических синдромов [19–22]. Ухудшение состояния может потребовать обсуждения с пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними, необходимости отмены препаратов, а также потенциальных возможностей для оптимизации схемы лечения (например, снижения дозы ЛС).

В связи с возможными рисками применения некоторых противодementных ЛС сотрудниками канадской инициативы по разработке алгоритмов депрескрайбинга (deprescribing.org) и учеными Сиднейского университета были подготовлены рекомендации по депрескрайбину противодementных препаратов (научно обоснованной практике отмены ЛС, его замены или постепенного снижения дозы), призванные повысить безопасность пациентов, принимающих данные ЛС¹⁵. По мнению исследователей, пациенты, которые используют противодementные ЛС более 12 месяцев или вне показаний, утвержденных официальной инструкцией по медицинскому применению, могут прекратить их прием с минимальными клинически значимыми негативными последствиями. Несмотря на то, что прекращение приема ингибиторов холинэстеразы и/или мемантина может привести к ухудшению когнитивных функций у определенных групп пациентов, доступные для анализа научные данные о клинически значимых конечных точках (качество жизни, сохранение функций) позволяют предположить, что прекращение приема препаратов не может существенно повлиять на результаты. Отмечается также, что как назначение, так и депрескрайбинг противодementных препаратов имеют множество нюансов, требующих дальнейшего изучения и уточнения возможностей оптимизации фармакотерапии¹⁶.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение донепезила, ривастигмина, галантамина и/или мемантина для лечения деменции и болезни Альцгеймера, несмотря на удовлетворительную переносимость, связано с определенными рисками развития НР, в том числе серьезных и с летальным исходом. Однако, учитывая тяжесть состояния пациентов с деменцией и высокую вероятность прогрессирования заболевания, польза от применения данных препаратов продолжает превышать возможный риск.

Рассмотренные в данной работе НР при применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина

описаны в разделе «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению препаратов¹⁷. Кроме того, поскольку осложнения фармакотерапии могут быть вызваны передозировкой противодementных ЛС, соответствующие сведения представлены в разделе инструкций по медицинскому применению «Передозировка» (например, сведения об ажитации при применении мемантина или удлинении интервала QT на фоне приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы).

В случае развития НР при использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или антагонистов NMDA-рецепторов следует оценить тяжесть реакции и по возможности прекратить прием данных ЛС или уменьшить их дозу. При развитии серьезных осложнений может потребоваться назначение симптоматической терапии, а при передозировке — проведение стандартных лечебных мероприятий: промывания желудка, назначения активированного угля, применения форсированного диуреза и др. В случае остановки сердечной и дыхательной деятельности следует немедленно начать реанимационные мероприятия и по возможности перевести пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Специфического антидота для мемантина нет. Для препаратов группы ингибиторов холинэстеразы антидотом является атропин.

Представленная в статье информация о безопасности препаратов групп ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов имеет важное практическое значение для специалистов здравоохранения, в том числе в области фармаконадзора, так как позволяет более точно оценить возможные риски, связанные с применением препаратов этих групп. Кроме того, эта информация может быть использована для разработки отечественных протоколов по депрескрайбину ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов у лиц пожилого и старческого возраста. Научно обоснованная оптимизация и индивидуализация схем фармакотерапии позволит снизить возможные риски развития НР у пациентов этих категорий.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

¹⁵ Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine. <https://cdpc.sydney.edu.au/research/medication-management/deprescribing-guidelines/>

¹⁶ Там же.

¹⁷ Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):111–28.
2. Crow TJ, Grove-White IG. An analysis of the learning deficit following hyoscine administration to man. *Br J Pharmacol.* 1973;49(2):322–7. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1973.tb08379.x>
3. Ridley RM, Murray TK, Johnson JA, Baker HF. Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs. *Brain Res.* 1986;376(1):108–16. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90904-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90904-2)
4. Easton A, Ridley RM, Baker HF, Gaffan D. Unilateral lesions of the cholinergic basal forebrain and fornix in one hemisphere and inferior temporal cortex in the opposite hemisphere produce severe learning impairments in rhesus monkeys. *Cereb Cortex.* 2002;12(7):729–36. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.7.729>
5. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev.* 1999;51(1):7–61.
6. Liu Y, Zhang J. Recent development in NMDA receptors. *Chin Med J.* 2000;113(10):948–56.
7. Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):39–47. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.011>
8. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science.* 1989;244(4910):1360–2. <https://doi.org/10.1126/science.2660263>
9. Hargreaves RJ, Hill RG, Iversen LL. Neuroprotective NMDA antagonists: the controversy over their potential for adverse effects on cortical neuronal morphology. *Acta Neurochir Suppl.* 1994;60:15–9.
10. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(6):CD001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
11. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub3>
12. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD001191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>
13. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
14. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>
15. Jones RW. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(6):547–53. <https://doi.org/10.1002/gps.2384>
16. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(3):CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
17. Ali TB, Schleret TR, Reilly BM, Chen WY, Abagyan R. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance databases of the United-States and Canada. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144337>
18. Lim EY, Yang DW, Kim JS, Cho AH. Safety and efficacy of anti-dementia agents in the extremely elderly patients with dementia. *J Korean Med Sci.* 2018;33(19):e133. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e133>
19. Stella F, Radanovic M, Canineu PR, de Paula VJR, Forlenza OV. Anti-dementia medications: current prescriptions in clinical practice and new agents in progress. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(4):151–65. <https://doi.org/10.1177/2042098615592116>
20. Park YH. Oldest old patients should be recruited more in clinical trials of dementia. *J Korean Med Sci.* 2018;33(19):e146. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e146>
21. Hernández MH, Mestres C, Modamio P, Junyent J, Costa-Tutusaus L, Lastra CF, Mariño EL. Adverse drug events in patients with dementia and neuropsychiatric/behavioral, and psychological symptoms, a one-year prospective study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(6):934. <https://doi.org/10.3390/ijerph16060934>
22. Cui CC, Sun Y, Wang XY, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: a network meta-analysis. *Medicine.* 2019;98(27):e16091. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016091>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук. *Anton P. Pereverzev*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Ткачева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga N. Tkacheva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, профессор. *Yulia V. Kotovskaya*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Статья поступила 26.07.2019

После доработки 01.10.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 26 July 2019

Revised 1 October 2019

Accepted for publication 29 November 2019