

ГАЛАНТАМИН – ЕФЕКТИВЕН ИЗБОР ЗА СИМПТОМАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЛЕКА ДО УМЕРЕНО ТЕЖКА ДЕМЕНЦИЯ ТИП АЛЦХАЙМЕР

Т. Ханджиева-Дърленска¹, В. Белчева² и Е. Григоров³

¹Катедра "Фармакология и токсикология", Медицински факултет, МУ – София

²Катедра "Икономика на здравеопазването", Факултет по обществено здраве, МУ – София

³Катедра "Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт", Факултет по фармация, МУ – Варна

GALANTAMINE – EFFECTIVE CHOICE FOR SYMPTOMATIC TREATMENT OF MILD TO MODERATE DEMENTIA OF THE ALZHEIMER'S TYPE

T. Handjieva-Darlenska¹, V. Belcheva² and E. Grigorov³

¹Department of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, MU – Sofia

²Department of Health economics, Faculty of Public Health, MU – Sofia

³Department of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Management, Faculty of Pharmacy, MU – Varna

Резюме:	Нарушенията на паметта и други когнитивни функции в рамките на леко когнитивно нарушение или деменция са един много актуален проблем. Деменцията е едно от най-често срещаните неврологични заболявания в световен мащаб. Целта на настоящата статия е да бъде направен обзор на ефективността на приложението на лекарствени продукти, съдържащи галантамин за терапия и симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция тип Алцхаймер. В обзора се вземат предвид най-новите заключения в публикуваната експертно-научна литература и локалните, специфично обусловени данни от системите на здравеопазване в Европа и България.
Ключови думи:	галантамин, лечение, деменция тип Алцхаймер
Адрес за кореспонденция:	Доц. маг. фарм. Евгени Григоров, дм, e-mail: evgeni.grigorov@mu-varna.bg
Summary:	Impairment of memory and other cognitive functions in mild cognitive impairment or dementia are a very actual issue. Dementia is one of the most common neurological conditions in the world. The purpose of the article is to present an overview of the effectiveness of the use of medicinal products containing galantamine for therapy and symptomatic treatment of mild to moderate Alzheimer's type dementia. In this review we take into account the latest findings in the published scientific literature, expert and local specific data stipulated by the healthcare systems in Europe and Bulgaria.
Key words:	galantamine, treatment, dementia of the Alzheimer's type
Address for correspondence:	Assoc. prof. Evgeni Grigorov, PhD, e-mail: evgeni.grigorov@mu-varna.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Леката до умерено тежка деменция тип Алцхаймер е инвалидизиращо заболяване за цял живот, свързано със съпътстващи психиатрични и други усложнения, както и с повишена смъртност [36].

Деменцията е едно от най-често срещаните неврологични заболявания в световен мащаб. Заболяемостта нараства значително с възрастта, като се удвоява за всеки 5 години след 60-годишна възраст [11]. В момента в света 5-10%

от населението между 65- и 79-годишна възраст и 20-30% от населението между 80 и 95 год. боледува от деменция. Към 2006 г. броят на болните от това заболяване е 26,6 милиона [1].

Нарушенията на паметта и други когнитивни функции в рамките на леко когнитивно нарушение или деменция са много актуален проблем [25], на който се отделя все по-голямо внимание в Европа и света. Те са разглеждани като едно от най-големите предизвикателства към съвременното здравеопазване. Изчислено е, че през

2010 г. 35 млн. души по света са боледували от деменция, а до 2030 г. броят им вероятно ще надхвърли 65 млн. [35], като оценката на страдащите се осъществява с помощта на съвременни методи [21]. Само в Европейския съюз има над 10 млн. случая с тази диагноза. Първото проучване на болестността от деменции в България, чиито първоначални резултати са представени през 2008 г., доказва, че в България от деменции страдат над 7% от хората на възраст над 65 г., като най-честата причина е болестта на Алцхаймер [8].

Болестта на Алцхаймер (БА) е най-честата причина за възникване на деменция в третата възраст (50-60%). Следват съдовата деменция (СД), която е причина за 15-20% от деменциите, смесената форма (СмД) на деменция (10-15%), фронтотемпоралната деменция (5-10%), подкоровите дегенеративни деменции (5-10%). Останалите форми на деменция представляват общо 5% от всички деменции [14].

През последните 10-15 год. СЗО алармира за непрекъснато нарастващия брой дементно болни, което доведе до символичното квалифициране на деменциите като “епидемията на 21-ви век” [35]. Единодушно е становището на експертите, че деменцията е един от най-значимите здравни и социални проблеми, нареджайки се до съдовите и онкологичните заболявания. Само в САЩ болните, страдащи от различни форми на деменция, са приблизително 4 млн. души, като финансовите разходи за тях са над 100 млрд. долара годишно. Подобно е състоянието и в страните от Европейския съюз. Като пример е достатъчно да се спомене, че през 1998 г. във Франция са отчетени 148 000 нови случаи на деменция (от които 100 000 с БА), в сравнение с 2500 нови случая със СПИН. Въпреки многобройните здравни звена за диагностика и лечение на деменциите, създадени към всяка по-голяма неврологична или геронтологична клиника, голям процент от тези болни достига късно до компетентна медицинска помощ [15].

Въпреки че у нас липсват мащабни и сериозни епидемиологични проучвания за болестта на Алцхаймер, изследвания в съседни на България страни, не показват значими разлики от тези проценти. Това дава основание да използваме данните от големите европейски епидемиологични проучвания за приблизително пресмятане на случаите с деменция в нашата страна. Резултатите от изчисленията показват, че в България би следвало да има около 90-100 000 болни, страдащи от различни форми на деменция, а тези с болестта на Алцхаймер да са приблизително 60-70 000. Предвид високата честота на исхемични

мозъчни инсулти в нашата страна може да се очаква по-висок брой случаи със СД, както и относително по-висок процент болни със СмД, за сметка на случаите с “чиста” БА.

Изключителната медико-социална значимост на това опустошаващо човешкия интелект състояние е резултат както от високата заболяемост и прогресивната загуба на автономията на болните, така и от спецификата на необходимите грижи, изискващи значителни здравни, морални и финансови разходи [33].

ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА НА ДЕМЕНЦИЯТА ТИП АЛЦХАЙМЕР (ДТА)

Етиологията на ДТА е неизвестна. Когнитивните нарушения при болестта са свързани с хистологични и биохимични реакции в мозъка. ДТА се характеризира с присъствие на сенилни плаки и неврофибрилни сплитания в мозъка и загуба на холинергични неврони в базалните ядра на Meynert. ДТА е свързана с дефицит в редица мозъчни невротрансмитери, като ацетилхолин, норадреналин (норепинефрин) и серотонин (5-хидрокситриптамин, 5-НТ) [9]. Обикновено когнитивните дефицити, свързани с ДТА, се смятат за основно свързани с дегенерация на холинергичните неврони в мозъчната кора и хипокампуса, което води до дефицит на холинергичната трансмисия [20]. Недостатъчност на холинергичната система може също да участва в образуването на амилоидни плаки и неврофибрилни възли, които се наблюдават при аутопсии на пациенти с това заболяване [26].

КЛИНИЧНА ИЗЯВА НА ДТА

Думата „деменция“ (*от лат. dementia*) буквално означава „без ум/разум“. Медицински терминът се използва, за да опише влошаване на мозъчната активност – например загуба на памет. Обикновено заболяването се развива постепенно, въпреки че понякога може да се развие изведнъж [2].

ДТА представлява около 40-45% от всички случаи на деменция. До установяването му обикновено изминават няколко месеца или дори години. Характерните промени засягат мозъка и не могат да бъдат засечени чрез днешните лабораторни тестове. Заедно със загубата на памет пациент с ДТА може да покаже и знаци за промяна в поведението, загуба на разум, може да изпитва трудности за наименоване на предмети. Също така константно може да повтаря думи и движения. Губи се координация. В последната фаза на заболяването се появяват и проблеми с уринирането [15].

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ НА ГАЛАНТАМИН

Галантаминът е показан за симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция тип Алцхаймер. Тази индикация и възможните нежелани лекарствени реакции са добре известни и доказани от резултатите от различни клинични изпитвания (контролирани и отворени, както и лонгитудинални проучвания за проследяване прогресията на заболяването при определена група болни). Те са описани в съответната специализирана литература, като MARTINDALE, CAMBRIDGE TEXTBOOK, MICROMEDEX® Medical Information System Drugdex Drug Evaluation и др. [27, 32, 34].

ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА НА ГАЛАНТАМИНА

Галантаминът е фенантрединово производно, изолиран първоначално от кокиче (*Galanthus woronowii*). Като лекарствен продукт той се произвежда по оригинална технология чрез екстракция от неговите листа и цветове. Галантаминът е открит като алкалоид през 1951 г. от съветските учени Машковски и Кругликова-Лвова (Mashkovsky and Kruglikova-Lvova) [20]. За пръв път в света е

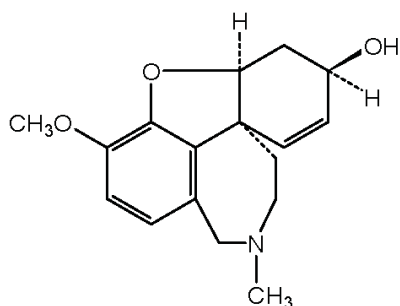
технологично произведен като лекарство от проф. Пасков и неговите сътрудници в България под търговското наименование Нивалин. През 1956 г. е въведен в клиничната практика, първоначално за лечение на детски паралич [23]. Година по-късно ст.н.с. Л. Бубева-Иванова, специалист по фитохимия, за пръв път екстрахира антихолинестеразната съставка от листата и цветовете на блатното кокиче (*Galanthus Nivalis*) [6]. На табл. 1 е представен исторически преглед на развитието на галантамин като лекарство за лечение на болестта на Алцхаймер [12].

Проф. д-р Димитър Пасков е заслужил български лекар, специализирал в Русия, който развива експерименталната фармакология у нас. Изследванията върху алкалоида галантамин са едни от най-значимите за нашата страна и до днес. Периодът на неговата активна научна и преподавателска дейност се свързва със създаването на първите лаборатории, изследвания върху лабораторни животни, опитни постановки, денонощни експерименти върху нови лекарства и множество разработвани дисертационни трудове. С огромен опит и знания той е обучавал десетки бъдещи фармаколози.

Таблица 1. Исторически данни за създаването на галантамин като лекарствен продукт

Началото на 50-те години на XX век	Според непотвърдени източници руски фармаколог открива, че местните селяни, които живеят в подножието на планината Урал, използват диви кокичета, за да лекуват (според него) полиомиелит при деца
1951	Машковски и Кругликова-Лвова демонстрират свойствата на галантамин да инхибира ацетилхолинестеразата и антагонистичните му ефекти върху курарето
1952	Галантаминът е изолиран за първи път от <i>Galanthus woronowii</i>
1956-1957	Галантаминът се изолира и от други източници: листата от <i>Narcissus spp.</i> и <i>Galanthus nivalis</i> , както и от <i>Leucojum aestivum</i> (основен източник на галантамин в Източна Европа до въвеждането му на фармацевтичния пазар в Западна Европа)
Края на 50-те години на XX век	Множество предклинични изследвания върху фармакологичните свойства на галантамин. Открива се, че галантаминът действа като антагонист на недеполяризиращите невромускулни блокери. Извършват се <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> експерименти при плъхове, за да се определят ефектите на галантамина върху мозъка. Галантаминът се регистрира под търговското наименование <i>Нивалин</i> и се продава в България
Началото на 60-те години на XX век	За първи път се документира антихолинестеразна активност на галантамина при <i>in vivo</i> експеримент на анестезирана котка
1980	Предклинични изследвания: Учените търсят ново лечение на болестта на Алцхаймер, като изследват терапевтичните ефекти на галантамин
1990	Клинични изследвания на галантамин за лечение на болестта на Алцхаймер
1996	<i>Sanochemia Pharmazeutika</i> получава първи патент за синтез на галантамин
1997	<i>Sanochemia Pharmazeutika</i> си сътрудничи с белгийската компания (<i>Janssen Pharmaceuticals</i>) и английската компания (<i>Shire Pharmaceuticals group Plc.</i>)
2000	Галантамин получава регистрация за първи път в Исландия, Ирландия, Швеция и Великобритания за лечение на болестта на Алцхаймер
Понастоящем (2003-2015)	Галантамин е одобрен за лечение на болестта на Алцхаймер в САЩ, много държави в Европа и някои държави в Азия

В днешно време обаче са разработени и синтетични варианти на съединението [29]. Галантамин е третичен селективен алкалоид, който е конкурентен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата [17]. Химичната структура на галантамина е представена на фиг. 1. В допълнение, галантамин подобрява вътрешната активност на ацетилхолина върху никотиновите рецептори, вероятно чрез свързване с една алостерична част на рецептора. В резултат, повишената активност на холинергичната система води до подобряване на когнитивната функция при пациенти с деменция тип Алцхаймер [7].



Фиг.1. Химична структура на галантамина

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ СЪГЛАСНО КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА – ГАЛАНТАМИН КАПСУЛИ С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ (GALANTAGAMMA)

Възрастни/Пациенти в напреднала възраст

Преди начало на лечението. Диагнозата на вероятен алцхаймеров тип деменция трябва адекватно да се потвърди в съответствие с актуалните клинични насоки.

Начална доза. Препоръчителната начална доза е 8 mg/ден в продължение на 4 седмици.

Поддържаща доза. Толерантността към галантамин и дозировката му трябва да се преоценяват редовно, за предпочитане в рамките на три месеца след началото на лечението. След това клиничната полза от галантамин и толерантността на пациента към лечението трябва да бъдат преразглеждани периодично в съответствие с актуалните клинични насоки. Поддържащото лечение може да продължи толкова дълго, колкото е благоприятен терапевтичният ефект и пациентът толерира лечение с галантамин. Преустановяване приема на галантамин трябва да се вземе предвид, когато вече няма доказателства за терапевтичен ефект или ако пациентът не понася лечението.

- | |
|---|
| – Началната поддържаща доза е 16 mg/ден и пациентите трябва да бъдат лекувани с 16 mg/ден в продължение най-малко на 4 седмици. |
| – Увеличение на поддържащата доза до 24 mg/ден следва да се разглежда индивидуално, след подходяща оценка, включително оценка на клиничната полза и поносимост. |
| – При отделни пациенти, които не показват повишен отговор или не толерират доза от 24 mg/ден, трябва да се обмисли намаляване на дозата до 16 mg/ден. |
| – Не се наблюдава ребаунд (обратен) ефект след рязко прекратяване на лечението (напр. при подготовка за операция). |

ДАНИ ЗА КЛИНИЧНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА ГАЛАНТАМИН

От 1985 г., галантаминът претърпява серия клинични изпитвания за доказване на ефективност при лечение на свързани с възрастта увреждания: деменции и болест на Алцхаймер. Но качеството на наличните блатни кокичета показва тенденция към намаляване, добивът им е времеемък, скъп и в малки размери. Това довежда до започване на масово синтетично производство. Галантамин първоначално е бил разработен под формата на таблетки с незабавно освобождаване, за приложение два пъти дневно. По-късно са създадени и перорални лекарствени форми с удължено освобождаване, които се оказват още по-успешни [18].

Първото голямо мултицентрово проучване на галантамин таблетки при 636 пациенти с лека до умерено тежка ДтА е проведено от Raskind и кол. в края на 90-те. Проучването е било двойнослепо плацебо-контролирано. Дозите са били ниски в началото и се увеличили съответно на 24 или 32 mg/ден. След 6-месечен период на някои пациенти е давано лекарство още 6 месеца, но този път с ясно количество от 24 mg/ден. В края на проучването е установена значително подобрена когнитивна функция на лекуваните с галантамин в сравнение с плацебо. Подобрението е най-вече спрямо изходните нива на познание (почти същото, както за 24 и 32 mg/ден), докато резултатите на пациентите, приемащи плацебо, са намалели на шестия месец [28].

Посредством няколко последващи плацебо-контролирани клинични изпитвания се потвърждава, че ефективните дозировки на галантамин са 16, 24 и 32 mg/ден, като продължителността на про-

увчанията варира от 5 до 6 месеца. Най-добро съотношение полза/риск показват дозите от 16 и 24 mg/ден и са препоръчаните поддържащи дози [4].

За доказване на ефикасността на галантамин се използват резултатите от измервания, оценяващи трите най-големи симптомокомплекса на болестта в световен мащаб:

– ADAS-cog/11 (оценка на познавателната функция),

– DAD и ADCS-ADL – описание (измерване на основни и инструментални дейности от ежедневието),

– Невропсихиатрично описание (скала, която измерва поведенческите нарушения)

– CIBIC-плюс (глобална оценка от независим лекар на базата на клинично интервю с пациента и болногледача).

На следващата таблица е представен направеният комбиниран анализ на отговорите на респондентите, при който предварително са заложили най-малко 4 точки на подобрене в ADAS-cog/11 в сравнение с изходните стойности и CIBIC-плюс Непроменен + Подобрен (1-4) и DAD / ADL Непроменен + Подобрен (табл. 2).

Таблица 2. Представяне на комбинирания анализ на отговорите на респондентите

Лечение	Най-малко 4 точки на подобрене в ADAS-cog/11 в сравнение с изходните стойности и CIBIC-плюс Непроменен + Подобрен							
	Промяна в DAD \geq 0 GAL-USA-1 и GAL-INT-1 (месец 6)				Промяна в ADCS/ADL-описание \geq 0 GAL-USA-10 (месец 5)			
	N	n (%) брой отговори	Сравнение с плацебо		N	n (%) брой отговори	Сравнение с плацебо	
			Разлика (95%CI)	p-стойност*			Разлика (95%CI)	p-стойност*
Класическо ИТТ**								
Плацебо	422	21 (5.0)	–	–	273	18 (6.6)	–	–
Gal 16 mg/d	–	–	–	–	266	39 (14.7)	8.1 (3,13)	0.003
Gal 24 mg/d	424	60 (14.2)	9.2 (5,13)	< 0.001	262	40 (15.3)	8.7 (3,14)	0.002
Традиционно LOCF***								
Плацебо	412	23 (5.6)	–	–	261	17 (6.5)	–	–
Gal 16 mg/d	–	–	–	–	253	36 (14.2)	7.7 (2,13)	0.005
Gal 24 mg/d	399	58 (14.5)	8.9 (5,13)	< 0.001	253	40 (15.8)	9.3 (4,15)	0.001

* СМН тест за разлика от плацебо

** Имат намерение да се лекуват

*** LOCF – Last Observation Carried Forward (последното осъществено наблюдение)

Друго много известно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване на ефикасността на галантамин капсули с удължено освобождаване е GAL-INT-10. При него се използва 4-седмично повишаване на дозата посредством гъвкава схема на дозиране от 16 или 24 mg/ден за лечение в продължение на 6 месеца. Галантамин таблетки с незабавно освобождаване (GAL-IR) са добавени като положително контролно рамо. Ефективността е оценявана въз основа на ADAS-cog/11 и CIBIC-плюс резултати като копрвични критерии за ефикасност и ADCS-ADL и NPI резултати, като вторични крайни точки. Галантамин капсули с

удължено освобождаване (GAL-PR) е показал статистически значимо подобрене в резултат на ADAS-cog/11 в сравнение с плацебо, но не са били статистически различни в CIBIC-плюс оценката, сравнена с плацебо. Резултатите на ADCS ADL са статистически значимо по-добри в сравнение с плацебо през 26-ата седмица [5].

Реализираният комбиниран анализ на отговорите на респонденти на 26-ата седмица, въз основа на най-малко 4 точки на подобрене спрямо изходното ниво в ADAS-cog/11, общ резултат ADL Непроменен + Подобрен (\geq 0) и без влошаване в CIBIC плюс Резултат (1-4) (табл. 3).

Таблица 3. Комбиниран анализ на отговорите на респондентите на 26-ата седмица

GAL-INT-10	Плацебо (n = 245)	GAL-IR* (n = 225)	GAL-PR** (n = 238)	p-стойност (GAL-PR** спрямо плацебо)
Composite Response: n (%)	20 (8.2)	43 (19.1)	38 (16.0)	0.008

*таблетки с незабавно освобождаване

**капсули с удължено освобождаване

В резултат на 26-седмично двойносляпо плацебо-контролирано проучване, в което са били включени пациенти със съдова деменция и пациенти с болестта на Алцхаймер и едновременно с мозъчносъдова болест (смесена деменция) показват, че симптоматичният ефект на галантамин се поддържа при пациенти с болест на Алцхаймер с едновременна мозъчносъдова болест. При последващ анализ на подгрупите не е наблюдаван статистически значим ефект в подгрупата на пациенти само със съдова деменция.

УДОБСТВО НА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ГАЛАНТАМИН – ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ С УДЪЛЖЕНО ДЕЙСТВИЕ

В проучване на Herrmann et al. [13] се изследва дали изборът на медикамент и удобството при приложението му се отразяват на продължителността на лечението с инхибитори на холинестеразата (ChEIs). Изследвана е база с информация за над 5000 възрастни пациенти, на които е назначено перорално лечение с един от стандартните холинестеразни инхибитори – donepezil, rivastigmine или галантамин. При сравняването на едногодишните честоти на продължилите лечението (persistence rates) се установяват сигнификантни различия между отделните молекули. Честотата на продължилите лечението е била сигнификантно по-голяма при галантамин табл.-удължено освобождаване (54%) в сравнение с тази при галантамин табл.-незабавно освобождаване (44%). Нещо повече – установява се, че галантамин табл.-удължено освобождаване показва най-висока честота на продължилите лечението за период от 1 година сред всички изследвани молекули.

В проучването на Brodaty et al. [5] (24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо и активно контролирано, мултицентрово, фаза III проучване), което сравнява галантамин табл.-незабавно освобождаване, галантамин табл.-удължено освобождаване и плацебо при пациенти с лека и умерена болест на Алцхаймер (MMSE score range, 10-24), се намират разлики по отношение на ежедневно функциониране (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ADCS-ADL23). Резултатите показват, че пациентите, приемащи галантамин табл.-удължено освобождаване (но не и галантамин табл.-незабавно освобождаване) се влошават сигнификантно по-малко в сравнение с плацебо-групата в рамките на периода на проучването.

По отношение на нежеланите лекарствени реакции в post hoc анализ се установява, че сред пациентите, които са се оплаквали от гадене, тези на лечение с галантамин-удължено

освобождаване показват сигнификантно по-малко дни с гадене, спрямо пациентите на лечение с галантамин табл.-незабавно освобождаване. Нещо повече, при пациентите, получавали галантамин-удължено освобождаване, се открива сигнификантно по-малка употреба на антиеметици [10].

Всяка промяна на режима на лечение, включително съкратена фаза на титриране, ще доведе до намаляване на нежеланите лекарствени реакции и увеличаване на комплайънса (съгласието) при пациентите и трябва да се счита за положително развитие на фармацевтичната технология [16]. В действителност ползите от терапия с лекарства с удължено действие, могат значително да подобрят постклинично подобрене или стабилизиране [32].

ЗНАЧЕНИЕ НА ДОЗАТА НА ГАЛАНТАМИН ЗА ЕФЕКТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ДТА

В своя post hoc анализ на проучването на Tariot et al. [31] екипът учени начело с Aronson et al. сравняват ефективността и безопасността на галантамин 16 и 24 mg/ден с цел да сравнят ефекта на дозата. Този анализ (n = 838) сравнява галантамин 16 и 24 mg/ден в група пациенти с лека по степен болест на Алцхаймер (*Mini-Mental State Examination* [MMSE] > 18) и в група пациенти с умерена болест на Алцхаймер (MMSE 10-18). Показателите за оценка включват *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog) – оценката и treatment response (задържане на ADAS-cog – при промяна ≥ 0 точки], леко подобрене – при промяна ≥ 4 точки и подобрене – при промяна ≥ 7 точки) [3].

Големият брой пациенти, лекувани с галантамин 16 mg/ден (76% и 52% за лека и тежка БА, респективно) и 24 mg/ден (69% и 61%, респективно) показват отговор към лечението (treatment response) (ADAS-cog се задържа или се подобрява) превъзхождащ плацебо-групата (55% и 28%, респективно; $p < 0.05$). Пациентите с умерена по степен БА показват тенденция към по-мощен терапевтичен отговор с дозата 24 mg/ден в сравнение с тази от 16 mg/ден.

В своя post hoc анализ Aronson показва, че галантамин 16 mg/ден е оптимална доза за пациенти с лека по степен БА, тъй като при дозата 24 mg/ден е наблюдавана сходна ефективност. За разлика от това пациентите с умерена по степен БА получават допълнителна полза от галантамин в доза 24 mg/ден [3].

Метаанализ на различни публикувани проучвания, направен от Loy & Schneider през 2006 г., показва, че лечението с галантамин води до значително намаление на средните ADAS-cog оценки

на пациентите с лека по степен болест на Алцхаймер. Най-голям ефект се наблюдава при продължителност на приема шест месеца на дози 16 и 24 mg/ден [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Галантаминът проявява много добър профил на безопасност и редица благоприятни фармакологични ефекти върху когнитивните функции при болестта на Алцхаймер. България оставя следа в съвременната наука за лекарствата с откритието и изолирането на галантамина от проф. Пасков. С оригиналните си фармакологични изследвания този бележит наш учен развива българската експериментална фармакология и поставя началото на нов път в лечението на болестта на Алцхаймер и други неврологични заболявания. Клиничните изследвания при болестта на Алцхаймер на инхибиторите на холинестеразата са направени на по-късен етап.

Библиография

- 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2009. 5(3): 234-70.
- Ames, D., A. Burns and J. T. O'Brien, *Dementia*, 4th Edition. 2010: CRC Press.
- Aronson, S. et al. Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging*, 2009. 26(3): 231-9.
- Biennow, K., M. de Leon et H. Zetterberg. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006. 368: 387-403.
- Brodsky, H. et al. Galantamine Prolonged-Release Formulation in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2005. 20(2-3): 120-132.
- Bubeva-Ivanova, L. Phytochemical study on *Galanthus nivalis* var. *gracilis*. *Pharmacia*, 1957. 5(2): 23-26.
- Cummings, J. L. Treatment of Alzheimer's disease: current and future therapeutic approaches. *Rev Neurol Dis*, 2004. 1(2): 60-9.
- Dimitrov, I. et al. Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in a Bulgarian Urban Population. *Am J Alzheimer's Dis other Dement*, 2012. 27(2): 131-135.
- Dooey, M. et H. M. Lamb. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, 2000. 16(3): 199-226.
- Dunbar, F., Y. Zhu et H. R. Brashear. Post hoc comparison of daily rates of nausea and vomiting with once- and twice-daily galantamine from a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-month study. *Clin Ther*, 2006. 28(3): 365-72.
- Ferri, C. P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005. 366(9503): 2112-7.
- Heinrich, M. et H. Lee Teoh. Galanthamine from snowdrop - the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *J Ethnopharmacol*, 2004. 92(2-3): 147-62.
- Herrmann, N. et al. Persistence with Cholinesterase Inhibitor Therapy for Dementia. *Drugs & Aging*, 2009. 26(5): 403-407.
- Kalaria, R. N. et C. Ballard. Overlap between pathology of alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 1999. 13: S115-S123.
- Krishnamoorthy, E. S., M. J. Prince et J. L. Cummings. *Dementia: A Global Approach*. 2010: Cambridge University Press.
- Lebanova, H. et I. Getov. Patient reporting of adverse drug events – A narrative review. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 2014. 1(1): 14-19.
- Lilienfeld, S. Galantamine – a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*, 2002. 8(2): 159-76.
- Lopez, O. L. et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. 72(3): 310-314.
- Loy, C. et L. Schneider. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. 25(1): CD001747.
- Mashkovsky, M. D. et R. P. Kruglikova-Lvova. On the pharmacology of the new alkaloid galantamine. *Farmakologia Toxicologia (Moscow)*, 1951. 14: 27-30.
- Naseva, E., M. Stoycheva, D. Shtereva et T. Koundourdjiev. Indicators of assessment of public health. *Social medicine*, 2013. 17(1): 14-16.
- Palmer, A. M. and S. Gershon. Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamatergic? *Faseb Journal*, 1990. 4(10): 2745-52.
- Paskov, D. S. Effect of galanthamine on the skeletal muscles. *Proceedings of the Department of Biological and Medical Sciences at the Bulgarian Academy of Sciences. Series Experimental Biology and Medicine (Sofia)*, 1957. 1: 29-35.
- Pearson, V. E. Galantamine: a new alzheimer drug with a past life. *Ann Pharmacother*, 2001. 35(11): 1406-13.
- Rabins, P. V. et al., American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*, 2007. 164(12 Suppl): 5-56.
- Racchi, M. et al. Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules. *Pharmacol Res*, 2004. 50(4): 441-51.
- Reports, Consumer, Micromedex U.S. *Pharmacopeia, Consumer Drug Reference*. 2005: Consumer Reports.
- Raskind, M. A., E. R. Peskind, T. Wessel et W. Yuan. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*, 2000. 54(12): 2261-8.
- Scott, L. J. et K. L. Goa. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 2000. 60(5): 1095-122.
- Seltzer, B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Intervent Aging*, 2010. 5: 1-6.
- Tariot, P. N. et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA – 10 Study Group. *Neurology*, 2000. 54(12): 2269-76.
- Tyrer, P. et K. R. Silk. *Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry*. 2008: Cambridge University Press.
- Vekov, T., M. Grigorov et S. Djambazov. The misuse of clinical paths as an instrument for funding inpatient care in Bulgaria. *World Hospitals and Health Services*, 2009. 45(3): 10-12.
- Westcott, W. W. et W. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*. 2010: BiblioBazaar.
- WHO, *Dementia: A Public Health Priority*. 2012: WHO Regional Office for the Western Pacific.
- Wilden, B. M. et N. E. Wright. Concept of pre-death. Restlessness in dementia. *J Gerontol Nurs*, 2002. 28(10): 24-9; quiz 50-1.