

УДК 616.036

Н.И. РАСПОПОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ (обзорная статья)



Деменции позднего возраста являются актуальной медико-социальной проблемой современного общества, что обусловлено неуклонным ростом численности старших возрастных групп населения, подверженных наибольшему риску данных заболеваний. Основные направления в разработке фармакотерапии деменции при болезни Альцгеймера основываются на усилении ацетилхолинергической нейротрансмиссии. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы способствует улучшению когнитивных функций, что подтверждено клиническим опытом и методами доказательной медицины.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Для ссылки: Распопова Н.И. Современные возможности терапии деменции при болезни Альцгеймера с позиции доказательной медицины // Журн. Медицина. – 2015. – №3 (153). – С. 51-55

Актуальным аспектом глобального здоровья во всем мире является увеличение продолжительности социально активного периода жизни людей. Деменция (слабоумие) признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одной из главных медико-социальных проблем современного мира. Это обусловлено неуклонным ростом численности старших возрастных групп населения, подверженных наибольшему риску данного заболевания; особой тяжестью медико-социальных последствий; вынужденным оставлением работы лицами трудоспособного возраста в связи с необходимостью ухода за этими больными.

Болезнь Альцгеймера (БА) – это первичная дегенеративная деменция позднего возраста, характеризующаяся малозаметным постепенным началом в предстарческом или старческом возрасте с неуклонным прогрессированием расстройств памяти, интеллекта и других высших корковых функций, доходящих до поэтапного распада всей психической деятельности. Данное заболевание вызывает не менее 35–40% деменций. Распространенность БА в возрастном диапазоне от 65 до 85 лет составляет от 2 до 10%, а среди лиц старше 85 лет – 25%. В настоящее время в мире проживает около 24 млн. пациентов с БА [1, 2, 3].

Проблема деменций является актуальной и для Республики Казахстан, где удельный вес пожилых людей составляет 7,1% от численности всего населения, однако, распространенность когнитивного снижения у лиц пожилого возраста в нашей республике находится вне поля зрения официальной статистики. Следствием является тот факт, что вне целенаправленной медико-социальной помощи оказываются лица с когнитивными нарушениями, как в рамках физиологического старения, так и специфических

возраст-ассоциированных деменций. Как отмечают отечественные ученые [4], гериатрической помощи в республике уделяется мало внимания. Это, в частности, касается пожилых больных с деменцией, которые в основном проживают в семьях, не получая лечения и являясь тяжелой, в первую очередь, психологической нагрузкой для родственников. Имеющиеся у них психические и поведенческие расстройства часто не только родственниками, но и врачами общей практики расцениваются как «возрастные», не требующие лечения. Поэтому нередко пациенты и их родственники не обращаются за врачебной помощью вплоть до этапа крайне тяжелых расстройств, когда больные уже не узнают окружающих или утрачивают навыки самообслуживания. Очевидно, что при подобной выраженности расстройств, возможности помощи больному крайне ограничены.

Пожилым возрастом является наиболее сильным фактором риска БА. Пик заболеваемости БА приходится на 80–90 годы жизни: переход через 80-летний рубеж утраивает риск развития данного заболевания [1, 3, 5]. Большое значение имеет также семейный анамнез по данному заболеванию, особенно при его начале в возрасте до 65 лет. Считается, что риск развития БА в 4 раза выше у близких родственников больных и в 40 раз – при наличии в роду двух и более случаев деменции. По эпидемиологическим данным, около 30% больных с БА имеют родственников, болевших БА. Наличие в семейном анамнезе указаний на возникновение синдрома Дауна также является фактором риска развития БА. Генетические исследования позволили выявить три гена, ответственных за развитие семейных форм БА с ранним началом: ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (21-я хромосома); пресенилин-1 (14-я хромосома); пресенилин-2 (1-я хромосома) [5, 6, 7].

Контакты: Распопова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан. Тел. + 7 701 463 38 12, e-mail: pea83@list.ru

Contact: Natalia Ivanovna Raspopova, Doctor of Medical Science, associate professor, the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Medicine, KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Tel. +7 701 463 38 12. E-mail: pea83@list.ru

Если еще недавно лечение деменций было практически невозможным, то в настоящее время в связи с успехами в разработке методов диагностики, изучении патогенеза и создании новых лекарственных средств терапия деменций стала объективной клинической реальностью.

Базисная терапия деменции – это методы лечения, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения мозга и обеспечивающие длительную стабилизацию или, по меньшей мере, замедление снижения психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса. В задачи базисной терапии входит:

1. Длительно поддерживать бытовую независимость больного и отсрочить момент наступления беспомощности.
2. Отсрочить развитие поздних поведенческих нарушений, госпитализации в психиатрические учреждения.
3. Снизить нагрузку на родственников и социальные службы по уходу за больным.

До настоящего времени при лечении деменций различного генеза широко применяются ноотропы с целью повышения жизнеспособности (выживаемости) нейронов и вазоактивные средства, улучшающие гемодинамику в ЦНС. Но в клинических испытаниях установлено, что применение таких ноотропов, как пирацетам, пиридитол и др. не дало достоверных позитивных результатов при лечении больных, страдающих деменцией. Большие дозы этих препаратов в ряде случаев оказывают даже отрицательное действие, поскольку имеются данные о возможном нейротрансмиттерном истощении при их применении.

Основные направления в разработке фармакотерапии БА традиционно основываются на доказательствах холинергической недостаточности, развивающейся в связи с прогрессирующей дегенерацией холинергических нейронов уже на ранних этапах развития БА. Доказано, что дефицит нейромедиатора ацетилхолина (АХ) лежит в основе проявлений когнитивной недостаточности и последующего формирования тотальной деменции. На основе этих данных были разработаны предпосылки холинергического направления терапии БА. Согласно данной холинергической гипотезе патогенеза деменции при болезни Альцгеймера, увеличение концентрации ацетилхолина в синапсах должно улучшить когнитивные функции больных. Теоретически для повышения холинергической активности в пораженных зонах мозга могут применяться несколько групп препаратов:

- препараты, способствующие высвобождению ацетилхолина в синапсе;
- агонисты М- и Н-холинорецепторов, способные имитировать действие ацетилхолина на постсинаптические рецепторы;
- ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ), блокирующие распад ацетилхолина;
- трофические факторы, повышающие жизнеспособность холинергических нейронов

Для усиления деятельности дефектных холинергических нейронов и повышения выработки нейротрансмиттера ацетилхолина в настоящее время наиболее широко применяются препараты, относящиеся к классу ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Первыми представителями

препаратов этого класса были **блокаторы ацетилхолинэстеразы**, препятствующие разрушению ацетилхолина в синаптической щели: физостигмин, такрин, которые имеют тяжелые побочные эффекты и их клиническая эффективность остается недоказанной. В последние годы были разработаны **ингибиторы ацетилхолинэстеразы нового поколения**, обладающие обратимостью действия, селективностью в отношении ацетилхолинэстеразы головного мозга и соответственно значительно меньшей степенью выраженности нежелательных периферических побочных эффектов и отсутствием гепатотоксических свойств.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы центрального действия, блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, способствуют усилению ацетилхолинергической нейротрансмиссии в головном мозге. Как известно, ацетилхолинергическая система играет ключевую роль в процессах концентрации внимания и запоминания новой информации. Поэтому усиление ацетилхолинергической нейротрансмиссии на фоне применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы сопровождается улучшением памяти, внимания и других когнитивных функций. Клинический опыт свидетельствует, что на фоне применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечаются регресс выраженности когнитивных нарушений, нормализация поведения пациентов, повышение их способности к самообслуживанию и к другой повседневной деятельности, уменьшение нагрузки на ухаживающих лиц [12, 13].

С позиции доказательной медицины наиболее убедительными следует считать показания к применению холинергической терапии при БА, изложенные в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению болезни Альцгеймера ФГБУ «Научного центра психического здоровья» Российской академии медицинских наук (Москва, 2013 г.). Доказательной базой для этих рекомендаций явились публикации, вошедшие в базы данных PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по болезни Альцгеймера: Австрийского общества Альцгеймера “Dementia 2010”; Американской ассоциации гериатрической психиатрии, Ассоциации болезни Альцгеймера и Американского гериатрического общества; консенсус Национальных институтов здоровья США.

Исследования оценивались с использованием методологического перечня для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в соответствии с принятыми критериями для исследований в психиатрии. На основании этих критериев и типа исследования определяли уровень доказательств от 1++ до 4, что приводило к классу рекомендаций от А до D.

По результатам оценки проведенных исследований разработаны **общие принципы проведения холинергической терапии деменции при болезни Альцгеймера:**

1) необходимость титрования дозы ингибитора АХЭ для определения максимально переносимой дозы, т.к. у данной группы препаратов выявлены дозозависимые эффекты (А);

2) замена на другой препарат этой группы в случае непереносимости начальной дозы ингибитора АХЭ (А);

3) одновременное применение только одного из

ингибиторов АХЭ с доказанной клинической эффективностью;

4) ингибиторы холинэстеразы нужно принимать длительно не менее 6 месяцев (1+, А) и избегать больших перерывов в лечении (2++, В);

5) чтобы улучшить комплаенс, рекомендуется назначать всю суточную дозу ингибиторов холинэстеразы один раз в день (А).

Широкую распространенность в последнее время приобрели ингибиторы АХЭ второго поколения: донепезил (1++, А), ривастигмин (1+, А) и галантамин (1++, А). Из вышеперечисленных препаратов наиболее убедительно (1++, А) показаны в многочисленных зарубежных клинических исследованиях терапевтические эффекты Донепезила (1++, А), проявляющиеся в улучшении когнитивных функций и повседневной активности при его применении на протяжении 6–12 месяцев, так же безопасность его применения у больных с мягкой и умеренной деменцией, обусловленной БА. В отношении эффективности ингибитора АХЭ первого поколения – ипидакрина имеются ограниченные доказательства (3, D).

Донепезил (Алзепил) – производное пиперидина – высокоспецифичный обратимый ингибитор центральной АХЭ. Препарат обладает высокой биодоступностью. Ввиду отсутствия гепатотоксичности применение препарата не требует проведения в процессе терапии исследований функций печени. Донепезил не взаимодействует с такими широко применяемыми препаратами, как фуросемид, дигоксин и сертралин. В многочисленных исследованиях доказан положительный эффект данного препарата не только при БА, но и смешанной деменции [12, 14].

Алзепил (таблетки по 5 мг и 10 мг) – применяют внутрь согласно следующему алгоритму: начальная доза 5 мг, принимают внутрь, вечером непосредственно перед сном. Лечение препаратом в дозе 5 мг/сут. продолжают на протяжении не менее 1 мес., при хорошей переносимости дозу Алзепила повышают до максимальной – 10 мг 1 раз в сутки (1++, А). По достижении терапевтической дозы положительный эффект отмечается приблизительно у 50–70% пациентов. Он выражается в улучшении или стабилизации памяти, других когнитивных функций, регрессе поведенческих нарушений, повышении или стабилизации уровня независимости и самостоятельности.

При достижении удовлетворительного терапевтического эффекта назначенный препарат оставляют на неопределенно долгое время, в ряде случаев – пожизненно. Как правило, достигнутое в начале терапии улучшение сохраняется в течение 6–12 мес. Затем, в силу естественного прогрессирования заболевания, возможно нарастание выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств. Последнее, однако, не говорит об «истощении» терапевтического эффекта, так как в отсутствие ацетилхолинэргической терапии прогрессирование нервно-психических расстройств идет более быстрыми темпами. Отмена препарата допустима лишь на стадии тяжелой деменции, когда нет уверенности в его эффективности. Однако и в этих случаях отмена ацетилхолинэргического препарата должна быть постепенной и осторожной.

Терапевтический эффект и безопасность лечения Донепезилом (Алзепилом) при начальной и умеренно выраженной тяжести деменции были установлены в ходе многоцентровых двойных слепых испытаний, продолжительностью 30 недель [15]. D. Wilkinson с соавторами [16] было проведено исследование эффективности Донепезила (Алзепила) у 616 пациентов с деменцией в возрасте 75 лет. Больные были подразделены на 3 группы: первая группа – 208 пациентов получали Алзепил в дозе 5 мг в сутки; вторая группа – 215 пациентов, получали Алзепил 10 мг в сутки; третья группа – 193 пациента принимали плацебо. Наблюдение проводилось в течение 24 недель. По результатам исследования зафиксировано достоверное улучшение в показателях познавательной функции по шкале ADAS-cog по сравнению с плацебо, шкале CIBIC-plus: в группе Алзепила 10 мг на 2 балла выше, чем в группе Алзепила 5 мг. Уровень отмены препарата из-за побочных явлений был низким: плацебо – 8,8%, Алзепил 5 мг – 10,1%, Алзепил 10 мг – 16,3%.

L. Frochlich с соавторами [17] провел исследование эффективности Донепезила (Алзепила) у пациентов с деменцией с сопутствующим цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ). Количество больных составило 913 человек, из них 709 больных ранее принимали ноотропы, 29,6% больных имели сопутствующее ЦВЗ. Возраст обследованных: 73,4±8,6 года. Лечение проводилось Алзепилом в дозе 5 мг и 10 мг в сутки. По результатам данного исследования у пациентов с ЦВЗ по шкале MMSE улучшение составило +2,4 балла, без ЦВЗ +2,1 балла; показатель качества жизни у пациентов с сопутствующей ЦВЗ у 72,5% пациентов и 69,6% у пациентов без ЦВЗ.

Таким образом, в представленных исследованиях убедительно доказано, что Донепезил (Алзепил) обладает рядом преимуществ по сравнению с другими аналогичными препаратами: высокая селективность по отношению к АХЭ обеспечивает снижение частоты побочных эффектов; высокая приверженность лечению обеспечивается удобством приема препарата (1 таблетка 1 раз в день); удобство подбора дозирования (1 месяц – 5 мг, второй месяц – 10 мг); период полувыведения – 72 часа обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови и стабильный терапевтический эффект.

При терапии деменции при БА следует помнить, что позднее назначение антидементного препарата (ингибитора ацетилхолинэстеразы) лишает пациента возможности поддерживать более высокий уровень когнитивных функций и функциональных возможностей; не позволяет добиться того же эффекта, как при использовании активного препарата с самого начала; способствует более быстрому наступлению беспомощности пациента и не снижает нагрузку по уходу на родственников.

Терапия деменции препаратами, относящимися к группе ингибиторов ацетилхолинэстеразы нового поколения (Алзепил), безусловно, является основным патогенетическим лечением, но развитие деменции при БА нередко сопровождается рядом психических нарушений, которые требуют проведению комплексной терапии с дополнительным назначением психотропных препаратов, корректирующих расстройства мышления, настроения и поведения.

В последнее время появились данные о влиянии ингибиторов АХЭ и других холинергических агентов на поведенческие расстройства при деменции. Холинергическая терапия обладает не только прокогнитивной, но и психотропной активностью, что объясняют воздействием на паралимбические структуры лобных и височных долей мозга. Сочетание ингибиторов АХЭ и антипсихотической терапии более благоприятно влияет на динамику выраженности поведенческих и психотических симптомов деменции. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение у больных с деменцией холинергической терапии не только улучшает когнитивные функции, но и позитивно влияет на выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции (1++, А), а также существенно сокращает необходимость использования психотропных средств, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от их приема (2+, С).

При проведении терапии пациентам с болезнью Альцгеймера следует помнить:

– Ингибиторы АХЭ нужно принимать длительно (А) и избегать больших перерывов в лечении (А).

– Антипсихотические препараты следует использовать, только если симптомы являются серьезными, а другие мероприятия, в том числе исключение соматических причин или любой связи с одновременно используемыми медикаментами, показали неэффективность (А).

– Бензодиазепины с высоким риском накопления препарата (период полужизни препарата и/или активных метаболитов превышает 24 часа), например, диазепам и флунитразепам, не следует назначать лицам пожилого возраста с деменцией (D).

– Не следует назначать бензодиазепины для лечения галлюцинаций или бредовых идей (А).

– Не рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов из-за серьезных антихолинергических эффектов, а также в связи с риском гипотензии, замедления сердечной проводимости, заторможенности, увеличения веса (С).

– Нельзя комбинировать ИОЗС с МАО-А, это может вызвать тяжелые побочные эффекты (А).

Прогноз. Поскольку в основе заболевания лежит прогрессирующий нейродегенеративный процесс, прогноз заболевания крайне неблагоприятен. При обеспечении долговременной адекватной патогенетической и симптоматической терапии возможно замедление прогрессирования деменции или даже его стабилизация на ограниченный период (в пределах 6 мес. – 3 года в зависимости от стадии заболевания к началу терапии).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. – London: Martin Dunitz, 2001. – 201 p.
- 2 Mendez M., Cummings J. Dementia: a clinical approach. – Philadelphia: Elsevier Science, 2003. – P. 179–234
- 3 Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.
- 4 Илешева Р.Г. Геронтопсихиатрия. – Алматы, 2007. – 404 с.
- 5 Wilcock G.K., Bucks R.S., Rockwood K. Diagnosis and

management of dementia. A manual for memory disorders team. – Oxford, NY: Oxford University Press, 1999. – 251 p.

6 Iqbal K., Winblad B., Nishimura T., Takeda N., Wisniewski H. (eds). Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics // J. Willey and sons ltd. – 1997. – 831 p.

7 Суханов А.В., Короленко Ц.П., Виноградова Т.Е. и др. Молекулярно-генетические факторы риска болезни Альцгеймера // Журн. неврол. и психиатрии. – 2001. – Т. 101, №1. – С. 65–68

8 Davies P. The cholinergic deficit in Alzheimer's disease / In: Alzheimer's disease: 100 years and beyond. M. Jucker, K. Beyreuther, C. Haass (Eds). – Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2006. – P. 123–125

9 Morris R., Becker J. Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease. – Oxford: Oxford University press, 1996. – 421 p.

10 Braak H., Braak E. Pathology of Alzheimer's disease / In: Neurodegenerative diseases. Calne E.D. (ed.). – Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. – P. 585–613

11 Jellinger K.A. Neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease // J. Neural. Neurotrasm. – 1998. – Vol. 53. – P. 97–118

12 Дударева Е.А., Иванова Т.И. Особенности личности пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью // XV съезд психиатров России 9-12 ноября 2010 г. (Материалы съезда). – М., 2010. – С. 98

13 Мамонова И.П., Пищикова Л.Е. Значение неврологической диагностики при судебно-психиатрической оценке деменций позднего возраста / Методические рекомендации. – М., 2010. – 32 с.

14 Федин А.И., Генералов В.О., Мишнякова Л.П., Мрисеева Т.В., Садыков Т.Р. Динамика когнитивных функций у больных с хронической ишемией мозга на фоне парентерального применения церебролизина // Трудный пациент. – 2008. – Том 6, №12

15 Roger S.L., Friedhoff L.T. and the Donepezil Study group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Aizheimers disease // J. Drug. Dev. Clin. Pract. – 1996. – N8. – P. 1-14

16 Wilkinson D. et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study // Neurology. – 2003. – N61. – P. 479-486

17 Frochlich L. et al. Treatment with donepezil in Alzheimer patients with and without cerebrovasculary disease // Journal of the Neurological Sciences. – 2002. – N203-204. – P. 137-139

ТҰЖЫРЫМ

Н.И. РАСПОПОВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ДӘЛЕЛДІ МЕДИЦИНА ТҰРҒЫСЫНАН АЛЬЦГЕЙМЕР КЕМДІГІНЕН ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ЕМДЕУ МҮМКІНШІЛІКТЕРІ (Шолу мақала)

Егде жас деменциясы қазіргі заманғы қоғамның медициналық және әлеуметтік өзекті мәселесі болып табылады, сондықтан осы берілген ауруға барынша бейім халық арасындағы егде жас топтары санының ұдайы өсіп отыруымен байланысты. Альцгеймер ауруы кезіндегі фармакотерапияны қалыптастырудағы негізгі бағыттар ацетихолинергетикалық нейротрансмиссиялардың күшеюіне негізделеді. Ацетилхолин

эстераз ингибиторларын қолдану таным қызметін жақсартуға ықпал ететіндігі дәлелді медицинаның әдістерімен және клиникалық тәжірибемен бекітілген.

Негізгі сөздер: деменция, Альцгеймер ауруы, ацетилхолин-эстераздың ингибиторлары

SUMMARY

N.I. RASPOPOVA

*Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov,
Almaty c., Republic of Kazakhstan*

MODERN TREATMENT OPTIONS FOR DEMENTIA OF ALZHEIMER DISEASES FROM THE POINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE (Review article)

Dementias of late life are relevant medical and social problems of modern society, due to the steady increase in the number of older age groups most at risk of these diseases. The main directions in the development of pharmacotherapy of dementia in Alzheimer's disease based on strengthening acetylcholinergic neurotransmission. The use of acetylcholinesterase inhibitors improves cognitive functions, as confirmed by clinical experience and methods of evidence-based medicine.

Key words: dementia, Alzheimer's diseases, acetylcholinesterase inhibitors.

Статья поступила в редакцию 23.02.2015 г.