

ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА при болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера – это наиболее распространенная форма деменции, которая характеризуется прогрессирующим течением, что приводит к постепенному ухудшению памяти и снижению когнитивного функционирования. Поиск эффективной терапии деменции является актуальной проблемой во всем мире. Вашему вниманию представлен обзор статьи С. Campos et al. «Treatment of Cognitive Deficits in Alzheimer's disease: A psychopharmacological review», опубликованной в журнале *Psychiatria Danubina* (2016; Vol. 28, №1;2-13), в которой описана эффективность ингибиторов холинэстеразы (иХЭ) и агонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) в лечении когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера (БА), как правило, начинается незаметно и проявляется незначительными нарушениями эпизодической памяти с последующим постепенным ухудшением декларативной и процедурной памяти. Поскольку заболевание прогрессирует в течение многих лет, тяжелая степень БА ассоциируется с множественными нарушениями в когнитивной и поведенческой сферах (Schroeter et al., 2009; Shankar & Walsh, 2009). При этом возраст играет ключевую роль в заболеваемости БА – спустя каждые пять лет после 65 вероятность развития патологии удваивается (Kawas, 2003; Nussbaum & Ellis, 2003).

В связи с демографическим старением увеличивается распространенность БА и других типов деменции. Согласно последним оценкам исследователей, количество больных БА к 2040 г. будет составлять около 80 млн человек (Brookmeyer et al., 2007; Reisberg, 2006).

Учеными установлено, что течение БА ассоциировано с обменом нескольких нейромедиаторов (Francis, 2005; Rudy et al., 2015; Strac et al., 2015; Tata et al., 2014), с которыми и связаны имеющиеся на данный момент психофармакологические стратегии.

Нейропсихологический профиль болезни Альцгеймера

Когнитивные нарушения при БА в большинстве случаев начинаются с нарушения эпизодической памяти, при этом ключевым симптомом является антероградная амнезия (неэффективность накопления новой информации) (Peña-Casanova et al., 2012;

Weintraub et al., 2012). К тому же, некоторые авторы отмечают ухудшение результатов тестов на эпизодическую память, в том числе свободного припоминания, узнавания и запоминания при помощи парных ассоциаций (Salmon & Bondi, 2009).

По мере прогрессирования заболевания в него вовлекаются и другие зоны головного мозга, вследствие чего проявляется развернутая картина деменции (Peña-Casanova et al., 2012; Weintraub et al., 2012). Одним из таких доменов является речь, в частности нарушаются семантические знания, что обнаруживается при выполнении тестов на беглость речи, назывании объектов и определении семантической категории (Weintraub et al., 2012). Также у пациентов с БА теряется свободное владение устной речью на семантическом, синтаксическом и метафорическом уровнях (Bickel et al., 2000; Rapp & Wild, 2011), хотя зачастую сохранено понимание простых команд (Emery, 2000).

Кроме того, при БА поражается префронтальная кора (Waltz et al., 2004), что сказывается на выполнении тестов на исполнительные функции, в том числе тестов по решению задач, требующих умственных манипуляций (Weintraub et al., 2012). У пациентов постепенно нарастает дефицит рабочей памяти и внимания (Peña-Casanova et al., 2012; Perry & Hodges, 1999). Стоит отметить, что тяжелая деменция характеризуется выраженным нарушением речи и моторики (Peña-Casanova et al., 2012).

Холинергический путь и болезнь Альцгеймера

Холинергические нейроны, как правило, локализованы в базальных отделах переднего мозга

(скопление клеток в медиальной перегородке, диагональной полоске Брока и базальном ядре Мейнерта) и иннервируют неокортекс и гиппокамп (Francis et al., 1999). Клиницисты предполагают, что прогрессирующие амилоидные отложения при БА достигают базальных отделов переднего мозга и при этом нарушается холинергическая нейротрансмиссия в гиппокампе, что влияет на связанные с ним когнитивные функции (Mohandas et al., 2009; Serrano-Pozo et al., 2011). Есть доказательства того, что холинергическая система играет ключевую роль в когнитивных функциях, особенно таких как внимание, память и эмоции (Román & Kalara, 2006). Результаты исследования показали потерю холинергических нейронов при БА особенно в базальном ядре Мейнерта (Kim et al., 2013), а также снижение активности холинацетилтрансферазы, синтеза и аффинности ацетилхолина (Francis et al., 1999, 1993). Со снижением когнитивных функций ассоциировалась пониженная холинергическая активность (Shinotoh et al., 2000), а выраженность этого процесса коррелировала с холинергическими маркерами (Davis et al., 1999). Более того, по данным некоторых авторов, у пациентов с БА снижено количество никотиновых (Court et al., 2001) и M_2 мускариновых (Lai et al., 2001) пресинаптических рецепторов и, возможно, нарушено M_1 постсинаптическое проведение импульсов (Tsang et al., 2007).

Глутаматергическая нейротрансмиссия и болезнь Альцгеймера

По предположениям некоторых ученых, роль глутамата в развитии БА связана с его чрезмерным накоплением в синаптической щели, причиной которого является нарушение выведения (Francis, 2003). Поскольку базальные уровни глутамата увеличиваются, возрастает частота деполяризации постсинаптической мембраны и вытесняется ион магния (Mg^{2+}), который блокирует NMDA-рецепторы в физиологическом состоянии покоя (Danysz et al., 2000). Таким образом, нарушение механизмов длительного потенцирования, которое имеет место при БА, ассоциируется с нарушением работы NMDA-рецепторов (Battaglia et al., 2007), поскольку уменьшается эффективность вольтаж-зависимого Mg^{2+} , из-за чего NMDA-рецепторы не могут распознать физиологические сигналы (Esposito, 2013). Более того, избыточная патологическая стимуляция глутаматом ассоциируется с повышенной экзайтотоксичностью и может служить решающим фактором для потери нейронов (Lipton, 2005; Ni et al., 2013). По мнению ученых, описанное выше нарушение работы механизмов длительного потенцирования также является одной из причин когнитивных нарушений при БА (Danysz et al., 2000; Francis, 2003).

Есть доказательства того, что у пациентов с БА значительно снижено количество глутаминергических нейронов, особенно в коре и гиппокампе головного мозга (Francis et al., 2012), кроме этого возможно нарушение функции оставшихся глутаминергических нейронов

в некоторых отделах головного мозга. Нарушение метаболизма глутамата подтверждает также сниженная активность переносчиков глутамата в определенных отделах головного мозга (Kashani et al., 2008; Kirvell et al., 2006; Westphalen et al., 2003). Некоторые авторы отмечали нарушение строения рецепторов глутамата или субъединиц NMDA в критических зонах нейропатологии БА (Bi & Sze, 2002; Mishizen-Eberz et al., 2004).

Ингибиторы холинэстеразы

Около 30 лет назад для лечения БА были предложены иХЭ. В наши дни они являются одним из основных инструментов фармакотерапии данного заболевания (Birks 2012; Francis et al., 2012; Pepeu et al., 2013). иХЭ связываются и угнетают активность ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы – ферментов, ответственных за гидролиз ацетилхолина в синаптической щели (Darvesh et al., 2003; Soreq & Seidman, 2001). Концентрация ацетилхолина в синаптической щели возрастает, что позволяет нейротрансмиттеру связываться с холинергическими рецепторами на постсинаптической мембране (Francis et al., 1993).

Наиболее эффективными иХЭ считаются донепезил, ривастигмин и галантамин, влияющие на пресинаптическую холинергическую дисфункцию (Birks, 2012; Francis et al., 2012; Lam et al., 2009). Эти препараты отличаются между собой по фармакологическим свойствам и могут быть классифицированы следующим образом: обратимые ингибиторы – действие длится от нескольких секунд до нескольких минут; псевдо-необратимые ингибиторы – действие длится несколько часов; необратимые (Jann et al., 2002).

Во время клинических исследований иХЭ большинство пациентов прекращали лечение из-за проявления побочных эффектов препаратов по сравнению с группами плацебо. В целом, побочные эффекты иХЭ были умеренными и, как правило, связанными с желудочно-кишечным трактом (например, тошнота, рвота и диарея) (Hansen et al., 2008; Lockhart et al., 2009), однако иногда возникли и другие нежелательные явления (абдоминальная боль, головокружение, анорексия, головная боль и бессонница) (Birks, 2012).

В результате метаанализа, проведенного Birks (2012), было выявлено, что положительный эффект от приема иХЭ остается спустя 6 и более месяцев после начала лечения БА. Относительно длительности действия препаратов, по данным Johannsen (2004), при применении некоторых иХЭ улучшение по сравнению с плацебо сохраняется в течение 5-летнего периода.

Несмотря на разницу в фармакодинамике иХЭ, нет доказательств того, что они отличаются по своей эффективности (Birks, 2012). Однако были установлены некоторые отличия по другим характеристикам, в том числе сопутствующей патологии, раннему, спустя 3 месяца, терапевтическому ответу (Raschetti et al., 2005). Далее представлены характеристики некоторых иХЭ второго поколения.

Донепезил

Донепезил – обратимый, неконкурентный селективный ингибитор иХЭ для лечения БА (Francis et al., 2012), основным действующим веществом которого является пиперидин (утвержден в 1997 г.). Донепезил имеет длинный период полувыведения (70 часов), что обуславливает возможность его приема один раз в сутки. Максимальная концентрация в плазме крови достигается спустя 2,4-4,4 часа, биодоступность препарата при этом составляет от 90 до 100 % (не зависит от приема пищи). Хорошо связывается с белками (приблизительно 93-96 %), состояние равновесия достигается спустя 14-22 дня после начала приема (Dooley & Lamb, 2000).

Руководства рекомендуют донепезил для лечения когнитивных расстройств при легкой и средней тяжести БА (APA, 2007; NICE, 2011; SIGN, 2006), при этом рекомендуемые дозы колеблются от 5 до 10 мг/сут (максимальная – спустя месяц), однако многие клиницисты начинают лечение с 2,5 мг/сут для уменьшения количества побочных эффектов (APA, 2007).

В целом, донепезил хорошо переносится, а большинство побочных эффектов возникают при дозировке 10 мг (Birks & Harvey 2009; Johannsen, 2004), особенно при быстрой титрации дозы с 5 до 10 мг/сут (Johannsen, 2004). Наиболее распространенные побочные эффекты: тошнота, рвота и диарея, однако могут возникать общая слабость и судороги (Birks & Harvey, 2009; Johannsen, 2004). Некоторые авторы отмечали также синкопальные состояния, поэтому препарат следует назначать с осторожностью больным с брадикардией любого типа (Johannsen, 2004).

В своем метаанализе Birks & Harvey (2009) доказали, что донепезил в дозировке 5-10 мг/сут улучшает когнитивную функцию у пациентов с легкой и средней степенью тяжести БА спустя 12-24 недели лечения. Кроме того, есть также исследования, демонстрирующие долгосрочную (до 5 лет) эффективность донепезила при БА (Dooley & Lamb 2000; Johannsen, 2004). А вот данные об эффективности донепезила при тяжелой деменции, к сожалению, отсутствуют.

Галантамин

Галантамин – специфичный, конкурентный и обратимый иХЭ, который был одобрен для лечения БА в 2000 г. (Francis et al., 2012). Его действующее вещество – третичный алкалоид фенантрен. Препарат не является селективным и угнетает как ацетилхолинэстеразу, так и бутирилхолинэстеразу (Harvey, 1995; Pacheco et al., 1995). Кроме того, галантамин выступает модулятором никотиновых рецепторов к ацетилхолину, усиливает холинэргическую передачу, что является дополнительным механизмом действия данного иХЭ (Wattmo et al., 2013).

Максимальная концентрация галантамина в плазме крови достигается от 30 минут до 2 часов после приема, при этом его биодоступность колеблется от 85 до 100 %, а связывание с белками составляет

всего 10-17 % (Jann et al., 2002). Период полувыведения галантамина составляет 7-8 часов, потому для повышения приверженности к лечению была разработана пролонгированная форма препарата (Brodsky et al., 2005). Концентрация в плазме крови в целом коррелирует с дозой (Wattmo et al., 2013), однако есть данные о снижении концентрации препарата у лиц с высоким индексом массы тела (ИМТ), и повышении – при приеме одновременно с пищей (Jann et al., 2002).

В некоторых руководствах галантамин рекомендуется для симптоматического лечения легкой и средней степени тяжести БА. Дозы препарата варьируют от 16 до 32 мг/сут, но, как правило, принимаемые дозы составляют 16-24 мг/сут (APA, 2007; NICE, 2011; SIGN, 2006), при этом начинать прием препарата следует с 8 мг с постепенным повышением каждые 4 недели до достижения целевых значений. Частота побочных эффектов галантамина увеличивается с повышением дозы. При этом частыми проявлениями являются тошнота, рвота и диарея, а менее распространенными – тремор, потеря веса, головная и абдоминальная боль, головокружения и ажитированное состояние (Loy & Schneider, 2006).

По данным метаанализа, применение препарата в дозе 16 мг/сут и больше у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести улучшает когнитивную функцию по меньшей мере в течение 6 месяцев (Loy & Schneider, 2006). Что касается дозировок, превышающих 24 мг/сут, то в некоторых исследованиях была доказана их безопасность, однако нет данных о том, что они обеспечивают дополнительное преимущество при лечении (Lockhart et al., 2009). До настоящего времени остается неизвестным как долго препарат сохраняет свою эффективность, несмотря на то, что по данным некоторых авторов когнитивные функции не ухудшались в течение трехлетнего периода наблюдения (Richarz et al., 2014).

Ривастигмин

Ривастигмин является псевдо-необратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы второго поколения с фенилкарбаматной структурой, который был одобрен для лечения БА с 1998 г. (Birks et al., 2009; Francis et al., 2012). Препарат считается псевдо-необратимым, поскольку после соединения активно метаболизируется холинэстеразой. Период выведения ривастигмина составляет 1-2 часа, а длительность угнетения иХЭ – около 10 часов, что обуславливает необходимость его применения дважды в сутки (Francis et al., 2012). При пероральном приеме максимальная концентрация достигается спустя 30 минут – 2 часа с биодоступностью около 0,355 и низким (около 40 %) связыванием с белками плазмы (Jann et al., 2002). Препарат практически не метаболизируется печенью, поэтому его можно применять у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (Jann et al., 2002), кроме того, его взаимодействия

с другими препаратами клинически не значимо (Grossberg et al., 2000).

Авторы различных руководств рекомендуют применять ривастигмин в дозе 6-12 мг/сут (APA, 2007; NICE, 2011; SIGN, 2006). Как правило, начальная рекомендуемая доза составляет 3 мг/сут (1,5 мг дважды в день) с постепенным увеличением каждые 4 недели. Ривастигмин выпускается в форме трансдермального пластыря. Начальная доза пластыря с ривастигином составляет 4,6 мг, при необходимости, спустя по меньшей мере 4 недели, ее можно повысить до 9,5 мг (NICE, 2011).

По результатам метаанализа Birks et al. (2009), применение ривастигмина в дозировке 6-12 мг ассоциируется со статистически значимым улучшением когнитивных функций у пациентов с легкой и средней степенью БА. По данным различных исследований, длительность терапевтического эффекта составляет от 2 до 5 лет (Johannsen, 2004).

Применение ривастигмина ассоциируется с низким уровнем тяжелых побочных эффектов, однако для этого препарата необходим более длительный период титрования дозы (до 12 недель), чтобы минимизировать такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль, головокружения, головная боль и анорексия (Birks et al., 2009). Более того, если ривастигмин принимать во время еды, то снижается его максимальная концентрация, что может уменьшить проявление возможных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (Jann et al., 2002).

Антагонист NMDA-рецепторов

Мемантин является неконкурентным, потенциал-зависимым, средней аффинности антагонистом NMDA-рецепторов, который блокирует эффекты патологически повышенного уровня глутамата (NICE, 2011). Это единственный на сегодня антагонист NMDA-рецепторов, одобренный для лечения БА (с 2002 г.) (Francis et al., 2012). Потенциал-зависимость мемантина позволяет ему блокировать индукцию сигналов, вызванных избыточным уровнем глутамата, предотвращая тем самым патологическое поступление ионов Ca^{2+} и оксидативный стресс в постсинаптических нейронах, при этом препарат не влияет на физиологическое прохождение импульсов (Danysz et al., 2000; Francis, 2009; Kosenko et al., 2014; Parsons & Gilling, 2007; Parsons et al., 2007). Таким образом, улучшение когнитивных функций достигается путем увеличения соотношения «сигнал/шум», т.е. избирательного уменьшения проведения «шумовых» импульсов (Francis, 2009).

Мемантин хорошо абсорбируется при пероральном приеме, при этом его биодоступность составляет практически 100% (независимо от приема пищи), а связывание с белками – около 45% (Jann et al., 2002). При приеме 10-40 мг/сут для препарата характерна линейная фармакокинетика, при этом максимальная концентрация при однократном приеме

20 мг препарата составляет 22-46 мг/мл и достигается спустя 3-7 часов (Jann et al., 2002). Период полувыведения мемантина составляет от 60 до 100 часов (Lam et al., 2009). Препарат выводится преимущественно почками (75-90%), а также с желчью и калом (10-25%) (Davis, 2002), поэтому при назначении пациентам с нарушением функции почек необходимо корректировать дозы (10 мг/сут) (APA, 2007).

В последних руководствах мемантин рекомендован для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью БА (APA, 2007; NICE, 2011). Препарат хорошо переносится, побочные эффекты возникают редко и, как правило, легкой и умеренной степени (Kumar, 2004; McShane et al., 2009). Наиболее частые из них – головокружение, реже проявляется головная боль, бессонница, запоры, ажитированное состояние и обмороки (Kumar, 2004; McShane et al., 2009). Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг/сут и постепенно повышается на 5 мг раз в неделю до максимальной – 20 мг (NICE, 2011).

В исследованиях по эффективности в отношении когнитивных функций у пациентов со средней и тяжелой степенью БА мемантин превосходил плацебо (Molino et al., 2013; Rive et al., 2013). Согласно данным McShane et al. (2009), дозировка мемантина 20 мг/сут способствовала клинически значимому замедлению снижения когнитивных функций у пациентов в течение 28 недель. Есть также данные о положительном влиянии мемантина на отдельные когнитивные домены у пациентов со средней и тяжелой степенью БА, в том числе на речь, память и праксис (Emre et al., 2008).

Данные о применении мемантина при легкой и умеренной степени БА достаточно противоречивы (Schneider et al., 2011). Было проведено сравнительно немного исследований для оценки положительного влияния препарата на когнитивные функции и общее состояние этих пациентов. Есть информация о том, что мемантин замедляет прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с БА легкой и средней степени (McShane et al., 2009; Rive et al., 2013).

Комбинированная терапия

В последнее время проводились исследования, целью которых было выявить возможное преимущество одновременного влияния на холинэргические и глутаматергические механизмы при лечении БА (Dantoine et al., 2006; Francis et al., 2012; Simoni et al., 2012). Наличие нескольких патологических механизмов при БА поддерживает гипотезу о том, что комбинированная терапия может быть более эффективной (Xiong & Doraiswamy, 2005). Ввиду того, что на данный момент нет зарегистрированных комбинированных препаратов для лечения БА, единственным медикаментозным методом является прием иХЭ и мемантина (Francis et al., 2012).

Однако полученные данные оцениваются неоднозначно. В обзоре Molino et al. (2013) не было выявлено

существенного преимущества от комбинированной терапии при средней и тяжелой степени БА. При этом авторы другого систематического обзора и метаанализа обнаружили небольшое, но устойчивое преимущество комбинированной терапии мемантином нарушения когнитивных функций, поведения и общего состояния (Farrimond et al., 2012). Также значительная эффективность при лечении пациентов со средней и тяжелой степенью БА была выявлена в исследовании Muayqil & Camicioli (2012). И наоборот, у пациентов с легкой степенью БА не было найдено существенных преимуществ комбинированной терапии над монотерапией иХЭ (Choi et al., 2011; Farlow et al., 2010; Porsteinsson et al., 2008). Также имеются данные о безопасности и хорошей переносимости комбинации иХЭ и мемантина (Muayqil & Camicioli, 2012). Таким образом, ввиду вышесказанного, необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для выявления возможных преимуществ комбинированной терапии БА (Muayqil & Camicioli, 2012).

Практические рекомендации

Учитывая данные основных международных руководств, а также нескольких систематических обзоров и метаанализов, Campos et al. сделали следующие выводы:

1. иХЭ являются наиболее эффективными для лечения БА от легкой до средней степени.
2. иХЭ остаются неизменно эффективными в течение двухлетнего периода лечения, однако данные относительно более длительных периодов терапии противоречивы.
3. Нет данных о превосходстве по эффективности донепезила, ривастигмина или галантамина, однако донепезил ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов.
4. Среди всех препаратов иХЭ мемантин продемонстрировал наилучшие результаты в лечении средней и тяжелой степени БА.

5. Независимо от выбранного препарата, терапия должна начинаться с минимальной дозы с постепенным ее увеличением.

6. При отсутствии эффекта от монотерапии иХЭ может быть рекомендована комбинированная терапия иХЭ и мемантином, однако нет большого количества доказательств в пользу данного утверждения.

7. Когнитивные функции должны постоянно оцениваться в течение первых 6 месяцев с применением объективных инструментов оценки.

8. Если у пациента наблюдается улучшение состояния, стабилизация или замедление ухудшения когнитивного функционирования и поведения, то лечение необходимо продолжать. В случае отсутствия терапевтического эффекта в течение 3-6 месяцев лечения, необходима замена препарата.

9. Минимальный рекомендуемый период для оценки эффективности лечения составляет 6 месяцев. Что касается длительности поддерживающей терапии, то она зависит от переносимости и терапевтического ответа.

10. При лечении пациентов, имеющих сопутствующую патологию (например, почечную или печеночную недостаточность), необходимо учитывать фармакокинетику препаратов.

Несмотря на то, что терапевтические эффекты описанных препаратов умеренно выражены, они могут быть достаточными, чтобы улучшить качество жизни пациентов и членов их семей. Необходимы дальнейшие исследования для определения длительности поддерживающей терапии у пациентов с БА и условий прекращения лечения тем или другим препаратом. Данные клинических испытаний и метаанализов помогут клиницистам выбрать наилучший способ ведения пациента, с учетом его диагноза, наличия сопутствующей патологии и возможного межлекарственного взаимодействия.

Подготовила Лариса Калашиник