

План рубрики «Актуальные проблемы геронтопсихиатрии» в 2014 г.

Куратор — С.И. Гаврилова, д-р мед. наук, профессор, руководитель Отдела гериатрической психиатрии ФБГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Консультационно-диагностические центры по деменции. Анализ экономической эффективности рациональной фармакотерапии

Результаты исследования клинической эффективности донепезила

Геронтопсихиатрический кабинет общесоматической поликлиники как новая организационная форма помощи пациентам с болезнью Альцгеймера

Галлюцинозы позднего возраста

Спутанность: прогноз у пожилых пациентов

Нейропсихологические особенности родственников первой стадии родства пациентов с болезнью Альцгеймера

Автономная некоммерческая организация «Помощь пациентам с болезнью Альцгеймера

Комбинированная терапия нейропротекторами у пациентов с болезнью Альцгеймера

Спонсор рубрики — компания Мерц

МОЖНО ЛИ ОПТИМИЗИРОВАТЬ ТЕРАПИЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА?

С.И. Гаврилова, И.В. Кольхалов

Отдел гериатрической психиатрии, отделение болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФБГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

Заместительная холинергическая и глутаматергическая монотерапии, а также комбинированная фармакотерапия представляют рациональный подход к лечению болезни Альцгеймера (БА). Пролонгированное лечение позволяет в той или иной степени замедлить прогрессирование деменции, т. е. отсрочить переход на стадию тяжелой деменции, а диапазон замедления прогрессирования слабости во многом определяется выбором оптимальной терапии. Однако несоблюдение предписанного лечения становится препятствием для достижения эффективного результата. Сегодня стратегии, разработанные для повышения приверженности терапии больных с БА, сосредоточены на новых методах доставки лекарственных препаратов, включающих пролонгированное высвобождение лекарств, применение сублингвальных и интраназальных форм или трансдермальных систем доставки, уменьшение кратности приема препаратов. Повышение терапевтической эффективности достигается также путем использования комбинированной или мультимодальной терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, приверженность терапии, мемантин, ингибиторы холинэстеразы, церебролизин.

Болезнь Альцгеймера (БА), первичное нейродегенеративное заболевание, которое является наиболее распространенной причиной деменции в пожилом и старческом возрасте. Поскольку численность людей преклонного возраста в мире неуклонно увеличивается, в течение ближайших десятилетий БА неизбежно станет одной из важнейших социальных, экономических и медицинских проблем.

В настоящее время менее чем половине пациентов с БА устанавливается диагноз и лишь примерно 25 % из них лечатся антидементными препаратами [29]. Низкая эффективность терапии БА во многом определяется поздней постановкой диагноза и, соответственно, началом лечения на более тяжелых, как правило, малокурабельных стадиях болезни. Нарушение рекомендованных стандартов терапии, назначение субоптимальных доз препаратов, а также преждевременное прекращение лечения из-за ошибочного представления об отсутствии терапевтического эффекта являются дополнительными, но не менее важными причинами неэффективности терапии деменции, обусловленной БА. Приверженность терапии БА в настоящее время остается в целом незначительной, поэтому потенциальные выгоды от уже имеющихся методов лечения не в полной

мере используются как пациентами, так и лицами, ухаживающими за ними [28].

В последние годы разработки новых методов терапии БА были направлены в основном на предотвращение агрегирования амилоида или накопление патологического β -амилоида [26]. Однако указанные методы находятся пока на стадии доклинических и ранних клинических исследований. Основой фармакологической терапии БА остаются ингибиторы холинэстеразы (ХЭ) и антагонист NMDA рецепторов — мемантин, которые включены в стандарты терапии БА как за рубежом, так и в РФ [2, 3].

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что центральная холинергическая передача является патофизиологической основой процессов памяти и когнитивного функционирования в целом. Развитие БА сопровождается нарушением функционирования центральной холинергической системы, поскольку именно холинергические нейроны и синапсы являются первой и основной жертвой альцгеймеровской нейродегенерации. Таким образом, заместительная холинергическая терапия представляет собой рациональный подход к лечению основных последствий разрушения холинергической системы головного мозга, вызванной этим заболеванием.

Применение модулятора NMDA-глутаматных рецепторов мемантина лежит в основе глутаматергической фармакотерапии БА. Глутамат как нейротрансмиттер играет существенную роль во многих физиологических функциях ЦНС. Однако при определенных условиях происходит гиперактивация глутаматных NMDA-рецепторов, приводящая к дисфункции и последующей гибели нейронов через воздействие на механизмы рецепторно вызванной деполяризации и нарушение гомеостаза кальция. Представления о роли глутаматергической системы в развитии БА основываются на следующих фактах: при БА содержание глутаматных рецепторов в области гиппокампа значительно снижено, причем уровень снижения коррелирует с тяжестью деменции. Глутаматные рецепторы NMDA-подтипа играют существенную роль в процессах обучения и памяти. Также доказана нейротоксичность глутамата. Мемантин сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов и агониста AMPA глутаматных рецепторов, защищая нейроны от нейротоксических воздействий и демонстрируя позитивный эффект на обучение и память [34].

Однако даже самые современные препараты, используемые для лечения БА, не позволяют повернуть нейродегенеративный процесс вспять, хотя их применение дает более или менее непродолжительный позитивный симптоматический эффект (длительностью от 0,5 до 1,5 лет) и позволяет задерживать нарастание когнитивного дефицита, ухудшение повседневной активности, а также редуцировать поведенческие и психотические симптомы или отсрочить их появление по мере развития болезни [21]. В долгосрочной перспективе

продолженное лечение этими препаратами позволяет в той или иной степени замедлить прогрессирование деменции, т. е. отсрочить переход на стадию тяжелой деменции, а диапазон замедления прогрессирования слабоумия во многом определяется выбором оптимальной терапии, сроками ее начала и продолжительностью лечения.

Приверженность терапии гораздо ниже у пациентов с хроническими заболеваниями по сравнению с остро заболевшими. Как известно, заметное снижение приверженности терапии наиболее резко наблюдается после первых 6 месяцев лечения [24]. По оценкам Heneghan С. J. и соавт. [14], от 40 до 60 % пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, не принимают препараты в соответствии с назначением врача. Несоблюдение предписанного лечения становится препятствием для достижения эффективного результата. Приверженность лечению (комплаентность), определяемая как «степень соответствия между поведением пациента и полученными рекомендациями» [31], является серьезной проблемой в терапии многих заболеваний, и особенно при лечении деменции. Поскольку БА имеет хроническое неуклонно прогрессирующее течение и заболевание поражает в основном людей пожилого и особенно старческого возраста, как в населении, так и в медицинском сообществе бытует «терапевтический нигилизм» по отношению к деменции у стариков.

Развитие БА оказывает большое влияние на качество жизни (КЖ) как пациента, так и ухаживающего за ним лица. Учитывая относительно короткую продолжительность жизни больных после постановки диагноза БА (медиана 3–8 лет [13]) и прогрессирующий характер заболевания, лечение, направленное на стабилизацию симптомов или задержку их прогрессирования (даже на 6–12 месяцев), может иметь важное значение для КЖ пациентов и лиц, ухаживающих за ними [17, 23].

Обсервационное исследование когорты 445 пациентов с БА показало, что использование ингибиторов ХЭ не менее года снижает риск быстрого когнитивного ухудшения и отсрочивает необходимость госпитализации пациентов [11]. Из этого следует, что у пациентов, которым удается длительно придерживаться предписанного режима лечения ингибиторами ХЭ, появляется шанс замедлить появление или задержать прогрессирование симптомов болезни, что в свою очередь будет способствовать повышению качества жизни больных и их семей. Кроме того, отсрочивание необходимости в институционализации пациентов приведет к существенной экономии расходов на здравоохранение [33, 15], ибо наибольшая часть экономических затрат приходится именно на «госпитальные» расходы.

Даже в США, где существуют медико-социальные программы льготного лекарственного обеспечения больных БА, было установлено, что за трехлетний период (с 2006 по 2008 г.) из 3091 первично зарегистрированного пациента с БА только 58,2 % принимали перорально ингибиторы ХЭ или мемантин не менее года [5].

Проблема приверженности терапии становится особенно проблематичной на продвинутых стадиях БА, поскольку пациенты уже не в состоянии самостоятельно контролировать прием лекарств и их приверженность терапии зависит от ухаживающих лиц. Кроме того, многие пожилые пациенты с БА принимают одновременно с антиальцгеймеровской терапией препараты для лечения сопутствующих заболеваний, что приводит к сложным терапевтическим схемам, которые трудно выполнимы в амбулаторных условиях из-за рабочего графика ухаживающих или их собственной забывчивости, особенно если речь идет о пожилых супругах, осуществляющих функции ухода.

Кроме того, прием ингибиторов ХЭ часто сопровождается желудочно-кишечными нежелательными явлениями, особенно в период титрования доз препаратов [18]. Поэтому плохая переносимость терапии способствует добровольному нарушению приверженности лечению самими больными или ухаживающими за ними лицами. Кроме того, даже на ранних стадиях БА некоторые пациенты могут отказываться от приема пероральных препаратов по бредовым или иным мотивам. В такой ситуации для обеспечения комплаентности требуется сотрудничество не только врача с пациентом, но и с лицом, ухаживающим за ним [24].

Таким образом, *стратегические подходы по улучшению приверженности терапии* при БА должны включать следующие направления:

- упрощение схемы лечения или изменение режима терапии (переход на однократный прием);
- уменьшение нежелательных эффектов;
- индивидуализацию терапии (в рамках стандартов);
- обязательное просвещение и обучение лиц, ухаживающих за больными.

Оправданность упрощения схемы лечения была продемонстрирована в исследовании эффективности, безопасности и переносимости однократного приема Акатинола мемантина в сравнении с двухразовым приемом у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой деменцией при БА. Исследование было выполнено в аспекте комплаентности больных в отношении лечения путем сравнения двух режимов дозирования Акатинола мемантина у пациентов с умеренно выраженной и умеренно тяжелой деменцией, обусловленной БА. В исследование были включены 40 больных БА и смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией (БА/СД) в возрасте от 53 до 84 лет. Больные были разделены на 2 группы по 20 человек: пациенты 1-й группы получали Акатинол мемантин в дозе 20 мг 1 раз в день, утром; больные 2-й группы получали указанный препарат 2 раза в день — по 10 мг утром и днем. Общая продолжительность лечения составила 24 недели. По результатам исследования было установлено, что по эффективности и безопасности схема терапии с однократным приемом суточной терапевтической дозы не отличается от

стандартной схемы лечения с разделением суточной дозы на два приема. Был рекомендован однократный прием 20 мг Акатинола мемантина для клинической практики [35].

Подходы, направленные на повышение приверженности терапии больных с БА, сосредоточены на новых методах доставки лекарственных препаратов, включая пролонгированное высвобождение лекарств, применение сублингвальных и интраназальных форм препаратов или трансдермальных систем их доставки [8]. Капсулы пролонгированного действия галантамина и ривастигмина в форме трансдермальной терапевтической системы (ТТС ривастигмина, Экселон-пластырь) в настоящее время стали доступными для лечения больных.

ТТС ривастигмина обеспечивает непрерывную доставку препарата через кожу в кровь, позволяя избегать пиков концентрации препарата в плазме, которые наблюдаются после каждого перорального приема. Такой фармакокинетический профиль обуславливает существенное уменьшение нежелательных эффектов и обеспечивает более простую и легко контролируемую однократную в течение суток доставку препарата. Эти преимущества ТТС способствуют большей приверженности терапии. При этом доказано, что ТТС при меньшей частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ и лучшей переносимости обладает равной эффективностью с приемом большей дозировки пероральной формы ривастигмина (соответственно 9,5 и 12 мг/сут). Таким образом, применение ТТС ривастигмина является эффективным вариантом терапии пациентов с БА, в связи с чем его следует использовать в качестве терапии первого выбора при легкой и умеренной деменции, обусловленной БА [9].

Поскольку при лечении пациентов с БА соблюдение режима терапии зависит от лиц, ухаживающих за больными, было важно оценить, способны ли новые терапевтические формы повысить приверженность терапии. Исследование IDEAL дало возможность получить сравнительную оценку предпочтений ухаживающих лиц в отношении пероральных форм и ТТС ривастигмина. Полученные результаты показали, что 72 % ухаживающих предпочли Экселон-пластырь капсулам: «по общей оценке», 64 % заявили, что они предпочли пластырь из-за их «простоты использования», а 74 % предпочли пластырь из-за «простоты выполнения графика» лечения [32]. Таким образом, в соответствии с данными этого исследования лица, ухаживающие за пациентами с БА, выразили явное предпочтение использованию ТТС ривастигмина по сравнению с капсулами для перорального приема, подчеркнув, что применение ТТС ривастигмина помогает облегчить нагрузку и эмоциональное напряжение, связанное с организацией лечения пациентов с БА.

Однократный режим дозирования галантамина в капсулах пролонгированного действия также оказался более удобным для пациентов с БА и их опекунов, и, соответственно, его использование повысило комплаентность терапии. В сравнитель-

ных исследованиях биодоступности галантамина в форме капсул с длительным высвобождением активного вещества при приеме в суточной дозе 24 мг 1 раз в сутки и в форме таблеток с немедленным высвобождением активного вещества при приеме по 12 мг 2 раза в сутки была показана биоэквивалентность этих лекарственных форм [6, 16, 25]. В двухлетнем плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием более 2000 пациентов терапия галантамином в виде капсул пролонгированного действия (в дозе до 24 мг/сут) привела к значимому снижению смертности у больных с легкой или умеренной БА, значимому замедлению у них прогрессирования когнитивного дефицита и большей сохранности повседневной активности по сравнению с группой плацебо [12].

Доказано, что клиническое ухудшение при БА коррелирует с потерей холинергических нейронов [22], но при этом остается неясным, могут ли пациенты с умеренной и тяжелой стадией БА получить пользу от применения более высоких доз ингибиторов ХЭ. Исследование прямого центрального действия донепезила с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) показало, что ответ мозга у больных БА в отношении ингибирования ХЭ при введении стандартных терапевтических доз носит относительно ограниченный характер (29–39 %) [27, 19]. Позднее была разработана таблетка донепезила матричного типа¹, содержащая 23 мг препарата (с замедленным его высвобождением), для обеспечения более высокой дневной концентрации препарата в плазме крови и не допускающая резких суточных пиков ее повышения. Потенциальное преимущество использования более высокой дозы донепезила оценивалось в рандомизированном исследовании, сравнивающем две суточные дозы препарата по 10 и 23 мг в когорте из 1371 пациента с умеренной и тяжелой БА [10]. После 24 недель терапии значимое улучшение когнитивных функций, оцененное по шкале SIB, было отмечено в группе, получавшей донепезил в дозе 23 мг/сут. Различия между терапевтическими группами по оценке общего клинического состояния оказались незначимыми. Однако исключение из анализа пациентов с менее выраженными когнитивными нарушениями позволило выявить значимое улучшение оценки общего состояния по шкале SIBIC+ в группе больных, получавших более высокие дозы донепезила.

Другим направлением в разработке методов повышения эффективности терапии БА может служить применение комбинированной терапии с одновременным использованием на стадии умеренной или тяжелой деменции при БА (MMSE 5–14 баллов) мемантина и ингибитора ХЭ или сочетание нейропротективной терапии и одного из ингибиторов ХЭ.

Рандомизированное исследование Tariot и соавт. [30] продемонстрировало, что эффектив-

ность комбинированной терапии мемантином и донепезилом не только хорошо переносится, но и значимо улучшает когнитивное функционирование, повседневную деятельность и поведение больных, превосходя эффективность монотерапии донепезилом. Эти результаты были позднее подтверждены и в нескольких открытых клинических исследованиях [7, 20]. А. Atri и соавт. [4] продемонстрировали более позитивный эффект комбинированной терапии по сравнению с использованием монотерапии ингибиторами ХЭ на протяжении нескольких лет. Комбинированная терапия мемантином и ингибиторами ХЭ значимо превосходила как эффективность в группе плацебо, так и монотерапию ингибиторами ХЭ в замедлении нарастания когнитивного дефицита и нарушений повседневного функционирования у больных БА.

Представляют интерес результаты российского исследования, выполненного в Научном центре психического здоровья РАМН [1, 2], посвященного изучению клинических эффектов комплексной терапии ингибитором ХЭ ипидакрином и нейропротективной/нейротрофической терапией церебролизином по сравнению с монотерапией ипидакрином. Оно выполнялось как двухэтапное сравнительное исследование. На первом этапе (4 недели) исследование проводилось как двойное слепое плацебо-контролируемое с применением церебролизина и плацебо, а на втором — как открытое сравнительное исследование с применением ипидакрина. Конечная цель работы состояла в изучении влияния предшествующей курсовой терапии церебролизином (на курс 20 в/в капельных инфузий церебролизина по 30 мл в 150 мл изотонического раствора хлорида натрия) на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии с использованием ипидакрина (амиридина). Ипидакрин в обеих группах больных применялся в течение 10 недель в стандартной дозе 80 мг/сут, разделенной на два приема.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что предварительное применение курсовой терапии церебролизином позволяет улучшить переносимость последующей холинергической терапии, снижая вероятность появления нежелательных эффектов ипидакрина. При монотерапии ипидакрином нежелательные эффекты отмечались у 20 % больных, а при комплексной терапии они вообще отсутствовали. Применение комплексной терапии в виде последовательных курсов церебролизина и ипидакридина позволяло достигнуть достоверно более высокого терапевтического эффекта как в отношении когнитивных функций, так и функциональных возможностей больных по сравнению с монотерапией ипидакрином. Лучший суммарный эффект комплексной терапии определялся более выраженным улучшением когнитивных функций и более существенной коррекцией поведенческих расстройств. Кроме того, максимально возможный терапевтический эффект ипидакрина, применявшегося после пред-

¹ Данная форма препарата в России не зарегистрирована.

шествующего курса церебролизина, проявлялся быстрее, а суммарный терапевтический эффект комплексной терапии удавалось пролонгировать на срок до трех месяцев.

Таким образом, эффективность терапии БА в отношении как немедленного симптоматического ответа на лечение, так и пролонгированного терапевтического воздействия на прогрессирование деменции может быть повышена при следовании следующим рекомендациям по оптимизации терапии БА.

1. Все пациенты с расстройствами памяти и другими когнитивными нарушениями любой выраженности должны проходить диагностическое обследование, поскольку снижение когнитивных функций не может считаться нормальным в любом возрасте.

2. Лечение должно начинаться немедленно после постановки диагноза.

3. Необходимо следовать рекомендованным стандартам терапии.

4. Лечение должно проводиться длительно на оптимальных терапевтических дозах с соблюдением предписанного режима лечения.

5. Для повышения приверженности терапии и уменьшения нежелательных эффектов целесообразно уменьшить кратность приема антиальцгеймеровских препаратов (Аكاتиол мемантин) и использовать новые формы (экселон-пластырь, реминил-капсулы).

6. Необходима индивидуализация схемы терапии (в рамках стандартов) и мониторинг терапевтического эффекта.

7. Эффективность терапии на стадии умеренной деменции может быть повышена за счет комбинированной терапии (ингибиторы ХЭ + мемантин) или мультимодальной терапии (ингибиторы ХЭ + церебролизин).

8. Для повышения комплаентности необходимо просвещать семью больного о критериях эффективности лечения БА и целях обеспечения долговременности терапии.

Литература

1. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А. и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния церебролизина на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии у больных с болезнью Альцгеймера // Ж. социальн. и клинич. психиатр. — 2000. — № 2. — С. 41–46.
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2007. — 360 с.
3. Гаврилова С.И. Деменция / Руководство по гериатрической психиатрии. — М.: Пульс, 2011. — С. 23–141.
4. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease // Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008; 22: 209–221.
5. Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy // Curr Med Res Opin. 2010; 26: 1957–1965.
6. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease // Dementia Geriatr Cogn Disord. 2005;20:120–132.

7. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment // Int J Clin Pract. 2006; 60(1): 110–118.
8. Di Stefano A, Iannitelli A, Laserra S, Sozio P. Drug delivery strategies for Alzheimer's disease treatment // Expert Opin Drug Deliv. 2011; 8: 581–603.
9. Emre M, Bernabei R, Blesa R, Bullock R, Cunha L, Daniëls H, Dziadulewicz E, Förstl H, Frölich L, Gabryelewicz T, Levin O, Lindesay J, Martinez-Lage P, Monsch A, Tsolaki M, van Laar T. Drug profile: transdermal rivastigmine patch in the treatment of Alzheimer disease // CNS Neurosci Ther. 2010;16(4):246–53.
10. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, Brand-Schieber E, Zou H, Hsu T, Satlin A. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study // Clin Ther. 2010; 32:1234.
11. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cortes F, Nourhashemi F, Cantet C, Ousset PJ, Reynish E, Grandjean H, Vellas B. Outcome of Alzheimer's disease: potential impact of cholinesterase inhibitors // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006; 61: 516–520.
12. Hager K, Alan S. Baseman MD, John H. Han Ph.D, Mary Sano Ph.D, Henry M. Richards MD. In a 2-Year Placebo-Controlled Randomized Trial, Galantamine-Treated Patients With Alzheimer's Disease Had Lower Mortality Rates and Slower Decline in Cognition and Activities of Daily Living Mortality rate differences between groups result in early study termination. Presented at 51st Annual Meeting American College of Neuropsychopharmacology, 2012, December 2-6, Florida, USA.
13. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases // Neurology. 2008; 71: 1489–1495.
14. Heneghan CJ, Glasziou P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self administered long-term medications // Cochrane Database Syst Rev 2006(1): CD005025

Полный список литературы см. на сайте <http://logospress.ru/stpn>

Is it possible to optimize the treatment of Alzheimer's disease?

S.I. Gavrilova, I.V. Kolykhalov

Cholinergic replacement therapy is a rational approach to the treatment of Alzheimer's disease (AD). Prolonged treatment with cholinesterase inhibitors allows to slow the progression of dementia in a greater or lesser extent, i.e. delay the transition to the stage of severe dementia. Progression of dementia severity is largely determined by the choice of optimal therapy. However, non-adherence to treatment becomes an obstacle to achieving effective results. Today strategies designed to increase an adherence to treatment of AD patients focused on new methods of drug delivery, comprising a sustained release of drugs, use of sublingual and intranasal formulations, or transdermal delivery systems. Increased therapeutic effectiveness is also achieved by using a combined or multimodal therapy.

Key words: Alzheimer's disease, adherence to therapy, memantine, cholinesterase inhibitors, cerebrolysin.