

С.Г. Бурчинский, к.м.н., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Ингибиторы холинэстеразы и их возможности в современной неврологии

Изучение проблемы сенильных деменций, и в частности болезни Альцгеймера (БА), в настоящее время представляет одно из наиболее актуальных исследовательских направлений в области как геронтологии, так и неврологии и психиатрии. Значительные демографические сдвиги в промышленно развитых странах на протяжении XX века привели к 2-3-кратному увеличению доли пожилых и существенному возрастанию доли очень пожилых лиц в популяции.

Украина по возрастному составу населения является одной из наиболее «старых» стран не только СНГ, но и Восточной Европы в целом. Доля людей пенсионного возраста в Украине составляет 23-25% всей популяции, и, по прогнозам, до 2025 г. этот показатель превысит 30%. Поэтому проблема своевременной диагностики и эффективного лечения деменций различного генеза для отечественной медицины особенно актуальна.

По современным представлениям, сенильные деменции подразделяются на нейродегенеративные (преимущественно БА), сосудистые и смешанные формы. Согласно оценкам экспертов ВОЗ распространенность тяжелой степени слабоумия, возникающего на фоне БА, среди лиц старше 65 лет составляет 10%, а рассчитанный кумулятивный риск возникновения тяжелых форм слабоумия у людей 85-летнего возраста достигает 50%, причем в соответствии с демографическими прогнозами общее число таких больных будет неуклонно возрастать. В рамках скринингового исследования распространенности деменции у лиц старше 60 лет в отечественной популяции (на примере г. Киева) выявлено, что частота встречаемости деменций у данной категории пациентов составляет 10,4%, т.е. примерно соответствует аналогичным показателям в развитых странах.

Не меньшую роль (а в неврологической практике — даже более значительную, чем БА) играет сосудистая деменция (СД), которая остается одной из наиболее проблемных форм цереброваскулярной патологии и составляет около 20% всех случаев деменции, являясь второй по частоте причиной развития слабоумия после БА.

Актуальность проблемы СД определяется как распространенностью заболевания, так и его социально-экономическими последствиями для общества, поскольку данное состояние без соответствующего лечения достаточно быстро приводит к инвалидизации пациентов. Кроме того, продолжительность жизни при СД существенно ниже, чем даже при БА — 2/3 больных СД умирают в течение трех лет после установления диагноза.

Необходимо подчеркнуть, что в Украине именно СД является наиболее распространенной формой деменции — на ее долю приходится 42%, что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, т.е. значительная часть населения Украины просто не доживает до возраста манифестации БА. При этом темпы роста заболеваемости СД также весьма впечатляют — в среднем на 40% за 5 лет. Вместе с тем в большинстве случаев при СД в той или иной степени выявляется и нейродегенеративный компонент, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию в отношении таких больных.

Именно смешанным формам в последнее время придается особое значение, в частности роли сосудистых изменений при БА, первично-дегенеративных — при СД. Сегодня полагают, что на клиническую картину БА может влиять целый ряд факторов, включая цереброваскулярные расстройства, что в комбинации с собственно

альцгеймеровскими изменениями приводит к формированию клинической картины, значительно отличающейся от классической клиники БА. Если ранее инсульт считался основной причиной возникновения СД, то в настоящее время уделяют все большее внимание ее безинсультным формам. При этих вариантах СД нередко отмечается незаметное начало с прогрессивным течением, а выявляемые при нейровизуализации изменения (включая церебральную атрофию) сопоставимы с изменениями в мозге на фоне БА.

В настоящее время общепризнанным является мнение, что реальные успехи в борьбе с БА и СД (как и с деменциями в целом) возможны только при старте терапии на максимально ранней стадии заболевания, а еще лучше — при реализации фармакопрофилактического подхода.

Как известно, процесс естественного, физиологического старения сопровождается целым комплексом морфологических, функциональных, нейрохимических, молекулярно-биологических изменений в головном мозге, определяющих возрастное ухудшение деятельности ЦНС. Одним из наиболее типичных возрастзависимых феноменов является ослабление когнитивных функций, как правило, умеренно выраженное и не носящее характер динамического, прогрессирующего процесса.

В то же время у части пожилых лиц развиваются более выраженные когнитивные расстройства, имеющие характер прогрессирующей множественной когнитивной недостаточности. Такая степень когнитивных расстройств получила название легкого когнитивного расстройства (ЛКР).

Возникновение современной концепции синдрома ЛКР было обусловлено необходимостью идентифицировать категорию пациентов с рассматриваемым ухудшением когнитивных функций, которое представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией и ассоциируется с повышенным риском развития деменции в течение 3-5-летнего периода.

Следует особо подчеркнуть, что в отличие от БА, входящей в сферу профессиональной компетенции в первую очередь психиатров, пациенты с синдромом ЛКР изначально оказываются в поле зрения неврологов, преимущественно первичного звена. Именно от знания врачом-неврологом особенностей клинического течения, диагностики и фармакотерапии данного синдрома в значительной степени зависят прогноз заболевания и социальные перспективы конкретного пациента.

Согласно результатам проведенных исследований когнитивные нарушения, входящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие степени деменции, отмечаются у 11-17% пожилых лиц, а в возрасте старше 70 лет — уже у 30-35%. При этом риск развития синдрома ЛКР у пациентов старше 65 лет в течение одного года составляет 5%, а за 4 года наблюдения — 19%. В отличие от возрастной когнитивной дисфункции ЛКР — прогрессирующее состояние, как правило, трансформирующееся в деменцию. Риск подобной трансформации составляет 10-15% случаев в год. Таким образом, своевременная диагностика возрастной когнитивной дисфункции и синдрома ЛКР,

равно как и разработка методов терапии этих состояний, представляется весьма важной задачей, поскольку это позволит улучшить социальную и бытовую адаптацию еще недементных, социально активных людей и отсрочить наступление деменции в случае синдрома ЛКР.

Следовательно, применение адекватной фармакотерапевтической стратегии при ЛКР может оказаться гораздо более эффективным, чем на фоне уже манифестировавшей клинической картины БА. Вместе с тем замедлить нейродегенеративный процесс возможно только с помощью специфической патогенетической фармакотерапии, при этом наиболее эффективным путем считается воздействие на холинергические процессы в мозге.

Как известно, ведущим нейрохимическим механизмом развития всех форм возрастзависимой когнитивной дисфункции является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах. По современным представлениям, именно холинергическая медиация играет ведущую роль в регуляции процессов памяти и когнитивных функций, поэтому ослабление холинергического влияния непосредственно связано с основным клиническим проявлением деменции — синдромом слабоумия. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков БА.

Ослабление холинергических процессов в мозге является одним из наиболее характерных феноменов старения мозга, создающим фундамент как для собственно возрастного снижения когнитивных функций, так и для возникновения синдрома ЛКР. В связи с этим холинергическая фармакотерапия сегодня может рассматриваться в качестве обоснованного подхода, применяющегося с целью патогенетического воздействия на механизмы развития БА и ЛКР.

Среди методов активации холинергических процессов в мозге наиболее эффективным на сегодняшний день является назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ). Высокая токсичность неселективных ИАХЭ (физостигмин, такрин) или отсутствие убедительных доказательств их эффективности (галантамин) обусловили создание селективных ИАХЭ (донепезил, ривастигмин), рассматриваемых в настоящее время как препараты выбора в лечении не только деменций различного типа, но и в ряде ситуаций — синдрома ЛКР. При этом ИАХЭ являются инструментами как симптоматической, так и в определенной мере патогенетической фармакотерапии и нейрогеропротекции.

Препараты ИАХЭ сегодня включены во все мировые рекомендации по лечению деменций. Обоснованию их применения на различных этапах когнитивных нарушений посвящено значительное количество публикаций. Среди указанных средств наибольшую доказательную базу в плане эффективности и безопасности фармакопрофилактики и фармакотерапии на самых ранних стадиях БА и СД, патогенетически тесно связанных с синдромом ЛКР, имеет донепезил — пиперидиновое производное, селективно



С.Г. Бурчинский

и обратимо ингибирующий АХЭ и обладающий высокой и избирательной тропностью к тканям головного мозга. Сегодня только донепезил — единственный из всех ИАХЭ — разрешен Управлением по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для применения при БА не только легкой и средней степени, но и при тяжелых формах заболевания.

В отличие от других селективных ИАХЭ (ривастигмина, галантамина) донепезил является «чистым» ингибитором ИАХЭ без сопутствующих эффектов в отношении других звеньев холинергической медиации (пре- и постсинаптических), благодаря чему его фармакологические и клинические эффекты можно считать более прогнозируемыми, что априори повышает безопасность проводимой терапии.

Сегодня считается доказанным воздействие донепезила на ведущие механизмы развития когнитивной недостаточности, а именно:

- повышение синаптической концентрации ацетилхолина в результате уменьшения его распада способствует активации рецептор-эффекторных процессов в холинергическом синапсе и, соответственно, нормализации функций мозга, опосредуемых холинергическими воздействиями, в первую очередь — когнитивных процессов;

- нормализация характерного для старения нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС и, в частности, устранение гиперактивности глутаматергических процессов, играющих ведущую роль в формировании когнитивного дефицита как при синдроме ЛКР, так и при БА;

- усиление перфузии мозга за счет сопутствующего вазодилатирующего эффекта, наличие непрямого антиоксидантного действия, благоприятное влияние на нейрорепластические механизмы — т.е. комплекс сопутствующих фармакологических эффектов, играющих важнейшую роль в реализации многогранного нейропротекторного действия донепезила.

Таким образом, эффекты донепезила являются гораздо более направленными и патогенетически более обоснованными в плане терапии деменций, чем влияние ноотропных препаратов, широко применяющихся у таких пациентов. Ноотропы эффективно нормализуют нейрометаболические процессы в ЦНС, но их действие на нейромедиаторный дисбаланс носит модулирующий характер и не является специфическим. Поэтому применение ноотропов при деменциях можно рассматривать только как меру симптоматического воздействия на когнитивные процессы, дополняющего клинические эффекты ИАХЭ в рамках комплексной фармакотерапии. Однако следует подчеркнуть, что в отличие от БА, при которой роль ноотропов в лечебной стратегии весьма невелика, при СД в условиях ишемии мозга и нарастающей нейрометаболической дисфункции нейронов ноотропы традиционно занимают достаточно значимое место в терапии, но опять же в сочетании с ИАХЭ, антиагрегантными, вазотропными и антиагрегантными препаратами. Что касается синдрома ЛКР, то начинать лечение следует именно с применения ноотропного препарата, а ИАХЭ включать в схему терапии при недостаточной эффективности ноотропных средств



и/или в случае прогрессирования когнитивных нарушений. Важно отметить, что при синдроме ЛКР у подавляющего большинства пациентов на определенном этапе лечения включение в схему терапии препаратов ИАХЭ, в частности донепезила, становится необходимым.

При клиническом изучении донепезила было выявлено, что данный препарат прежде всего улучшает внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей. Вторично при этом улучшаются все виды памяти (оперативная, краткосрочная, долгосрочная), зрительно-пространственные и речевые функции. Таким образом, донепезил в первую очередь влияет именно на те функции мозга, ослабление которых является клинической основой синдрома ЛКР и его прогрессирования до ранней стадии деменции.

Первые проявления клинического эффекта донепезила отмечаются уже на 4-й неделе лечения. Прогрессирование улучшения в среднем наблюдается 3-4 мес, а стабилизация функций сохраняется около 12 мес (у отдельных пациентов — до нескольких лет).

Важно подчеркнуть, что чем раньше начата терапия донепезилом, тем больше шансов на долгосрочность его эффектов, тем успешнее профилактика трансформации синдрома ЛКР в клинически выраженную форму деменции, а также фармакотерапия ее ранней стадии.

Эффективность донепезила в отношении стабилизации когнитивных функций доказана не только в относительно кратковременных исследованиях, продолжавшихся 6 мес, но и в более долговременной открытой фазе исследований, длившейся до 5 лет.

Особого упоминания заслуживает убедительная доказательная база эффективности донепезила при СД. В многочисленных клинических исследованиях влияния донепезила на различные параметры при СД легкой и умеренной степени на фоне приема препарата в дозе 5 и 10 мг/сут в течение 6 мес было продемонстрировано достоверное улучшение когнитивных (MMSE, ADAS-cog) и глобальных (CIBIC-plus) функций, повседневной активности и социальных контактов, причем доза 10 мг/сут в большинстве исследований оказалась более эффективной. Наряду с этим отмечался высокий уровень безопасности и переносимости терапии донепезилом, приближающийся (особенно при дозе 5 мг/сут) к соответствующему показателю плацебо.

К ценным в клиническом плане фармакокинетическим характеристикам донепезила следует отнести почти 100% биодоступность, линейный характер накопления в плазме, что позволяет изначально предсказать возможную плазменную концентрацию, а также период полувыведения, равный 70 ч, что в отличие от других ИАХЭ позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и, соответственно, улучшает комплаенс в процессе лечения, особенно длительного.

Необходимо помнить о том, что именно прогнозируемость фармакотерапевтических эффектов и безопасность являются одними из важнейших преимуществ донепезила, что позволяет достаточно обоснованно оценивать результаты лечения и принимать решение о целесообразности его продолжения.

Особого внимания заслуживает разделенные критерии выбора в терапии деменции донепезила и другого известного препарата — мемантина.

Известно, что механизм действия мемантина отличается от такового ИАХЭ и определяется преимущественно его влиянием на NMDA-рецепторы и глутаматную токсичность. В клиническом плане мемантину свойственно сочетание собственно когнитивного эффекта и воздействия на расстройства речи, психоэмоциональные функции, психопатологическую симптоматику (спутанность сознания, страх, тревожность), что обуславливает его ценность как инструмента терапии более тяжелых форм деменций, главным образом

в психиатрической практике. В то же время на ранних стадиях развития дементного процесса, при синдроме ЛКР, т.е. в ситуациях доминирования собственно когнитивной симптоматики, в неврологии более предпочтительно назначение донепезила.

Кроме того, на фоне приема мемантина чаще, чем при лечении донепезилом, возникают побочные эффекты, в том числе психомоторное возбуждение, беспокойство, головокружение, головная боль, утомляемость, инсомния, тошнота и другие, в связи с чем, например, при синдроме ЛКР его назначение не показано. Тем не менее в ряде случаев доказана целесообразность комбинированной терапии мемантином и препаратами ИАХЭ (донепезил, ривастигмин) с целью повышения клинической эффективности лечения за счет расширения возможностей влияния на патогенез дементного процесса у пациентов с недостаточным ответом на монотерапию ИАХЭ.

Известно, что эффективность донепезила, как и всех ИАХЭ, в пределах терапевтического диапазона является дозозависимой, поэтому для получения максимально возможного эффекта следует стремиться к назначению его наиболее высокой рекомендуемой дозы. В связи с этим при применении донепезила, как и большинства нейро- и психотропных средств, необходимо титрование дозы, т.е. переход от стартовой дозы 5 мг, принимаемой в течение 4-6 нед (сроков достижения равновесных концентраций препарата в плазме), к дозе 10 мг — максимальной рекомендуемой, являющейся одновременно и поддерживающей. Превышение данной дозы, как правило, не приводит к существенному усилению клинического эффекта, в то время как вероятность побочных реакций значительно возрастает.

В целом донепезил характеризуется наиболее простой схемой титрования дозы из всех ИАХЭ, что также следует рассматривать как фактор, существенно повышающий комплаенс в процессе лечения.

К другим клиническим преимуществам донепезила следует отнести:

- отсутствие необходимости мониторинга функции печени ввиду отсутствия гепатотоксичности препарата;
- отсутствие необходимости в коррекции дозы у пожилых пациентов в связи с отсутствием возрастных изменений фармакокинетических параметров;
- относительно низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, что существенно повышает безопасность лечения в условиях полипрагмазии при сопутствующей соматической и/или психической патологии, почти всегда наблюдающейся у пациентов преклонного возраста, и позволяет безопасно сочетать терапию донепезилом с применением ноотропных и вазотропных средств.

Что касается побочных эффектов при лечении донепезилом, то все они преимущественно связаны с проявлениями гиперактивности холинергических систем ЦНС и организма в целом. Их можно разделить на две основные группы:

- 1) возникающие на этапе титрования дозы (в основном нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, а также анорексия, слабость, головокружение); в большинстве случаев они бывают легкими или умеренными и носят преходящий характер;
- 2) возникающие на этапе поддерживающей терапии (в основном нарушения со стороны ЦНС — возбуждение, инсомния, тревожность; со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, нарушения проводимости миокарда; мышечные спазмы).

С целью профилактики побочных эффектов рекомендуется постепенное титрование дозы, прием препарата во время или после еды.

Особую осторожность следует проявлять у пациентов с синдромом слабости синусового узла или блокадой сердца, свежей язвой желудка, тяжелыми обструктивными поражениями легких, бронхиальной астмой, когда активация холинергических процессов может усугублять соматическую симптоматику.

При возникновении побочных эффектов (особенно при синдроме ЛКР) возможно

уменьшение дозы донепезила за счет сопутствующего когнитивного действия ноотропных средств (например, высокодозовой лекарственной формы парацетама — Луцетама).

Таким образом, сегодня донепезил следует рассматривать как препарат выбора в фармакопрофилактике развития синдрома ЛКР и терапии ранних стадий деменции. Успешному применению данного препарата в неврологии способствуют следующие обстоятельства:

- патогенетичность клинико-фармакологического воздействия донепезила на основные механизмы развития когнитивных расстройств;
- доказанная клиническая эффективность в отношении влияния на выраженность когнитивных нарушений;
- удовлетворительный уровень безопасности;
- возможность длительного амбулаторного применения.

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат донепезила Алзепил («Эгис», Венгрия), полностью соответствующий европейским стандартам качества и при этом максимально экономически доступный. Алзепил выпускается в двух дозовых формах — таблетки по 5 и 10 мг, что обеспечивает оптимальный режим титрования дозы и позволяет назначать различные дозировки препарата на разных этапах терапии.

В настоящее время благодаря донепезилу (Алзепилу) становится реальностью эффективная патогенетическая нейрогеропротекторная фармакотерапия ранних проявлений когнитивного дефицита различной природы. Стала возможной реализация направленной фармакопрофилактической стратегии не только в борьбе с БА — «чумой XXI века», но и в лечении сосудистой деменции и синдрома ЛКР. И именно неврологи, в первую очередь сталкивающиеся с ранними проявлениями когнитивных нарушений, могут внести весомый вклад в решение одной из ведущих медико-социальных проблем современности.

Список литературы находится в редакции. 3

АЛЗЕПИЛ

ДОНЕПЕЗИЛ
увидеть краски жизни...



24 ЧАСА

1 таблетка в сутки



**СХЕМА ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ И ВЫРАЖЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

СИНДРОМ ЛКР	ДЕМЕНЦИЯ I СТ.	ДЕМЕНЦИЯ II СТ.	
<p>↓</p> <p>1) НООТРОП И/ ИЛИ ВАЗОТРОП</p> <p>↓</p> <p>При недостаточной коррекции когнитивной сферы</p> <p>+</p> <p>↓</p> <p>2) ИАХЭ (ДОНЕПЕЗИЛ)</p>	<p>↓</p> <p>1) ИАХЭ (ДОНЕПЕЗИЛ) + НООТРОП И/ ИЛИ ВАЗОТРОП</p> <p>↓</p> <p>а) при наличии психоэмоциональной и/или психопатологической симптоматики; б) при недостаточной коррекции когнитивной функции</p> <p>+</p> <p>↓</p> <p>2) МЕМАНТИН</p>	<p>При доминировании когнитивных нарушений</p> <p>↙ ↘</p> <p>1) ИАХЭ (ДОНЕПЕЗИЛ) 1) МЕМАНТИН</p> <p>↘ ↙</p> <p>при недостаточной эффективности монотерапии</p> <p>↓</p> <p>2) ИАХЭ (ДОНЕПЕЗИЛ) + МЕМАНТИН</p>	<p>При комплексных когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих расстройствах</p> <p>↙ ↘</p> <p>1) ИАХЭ (ДОНЕПЕЗИЛ) 1) МЕМАНТИН</p> <p>↘ ↙</p> <p>при недостаточной эффективности монотерапии</p> <p>↓</p> <p>2) ИАХЭ (ДОНЕПЕЗИЛ) + МЕМАНТИН</p>