

Дж.Е. Галвин, профессор неврологии и психиатрии, Нью-Йоркский университет, США

Современные представления о болезни Альцгеймера и подходы к ее лечению

Болезнь Альцгеймера (БА) – самое распространенное неврологическое расстройство в пожилом возрасте и самая частая причина деменции. Статья рассматривает современные представления о механизмах развития этого заболевания, его диагностику, сильные и слабые стороны доступного на сегодняшний день лечения когнитивных нарушений и поведенческих симптомов БА. Главной целью сущствующей терапии, в силу невозможности обратить течение БА, является сохранение когнитивных и функциональных способностей пациента, минимизация поведенческих нарушений и замедление прогрессирования БА. Описаны немедикаментозные и фармакологические вмешательства, которые используются в клинической практике для достижения этой цели. Также перечислены основные направления поиска новых средств лечения БА.

Механизмы развития и факторы риска БА

Существует три главные гипотезы, которые связывают изменения в мозге при БА с ее симптомами. Это холинергическая гипотеза, согласно которой дисфункции холинергической системы являются основной причиной когнитивных нарушений и ухудшения памяти, характерных для БА. Дегенерация холинергических нейронов отмечается в коре лобных долей (K. Schindowski et al., 2008). Гипотеза амилоидного каскада подразумевает, что пусковым механизмом нейродегенерации является процесс образования бета-амилоида, который накапливаясь, вызывает воспаление вокруг амилоидных отложений (сенильных бляшек), что ведет к гибели близлежащих нейронов (L. Crews, E. Masliah, 2010). Гипотеза тау-протеинов, в свою очередь, рассматривает образование внутри нейронов гиперфосфорилированных тау-протеинов, которые, накапливаясь, образуют нейрофибриллярные клубочки, что ведет к дисфункции и гибели нейронов (L. Crews, E. Masliah, 2010; T.E. Golde et al., 2010).

Кроме этого, отмечались различные нарушения метаболизма при БА: редукция метаболизма глюкозы в различных регионах мозга (M.J. de Leon et al., 1983), изменения профиля жирных кислот в мозге пациентов с БА (Cunneane S.C. et al., 2012), увеличение содержания в плазме крови гомоцистеина и уменьшение содержания в биологических жидкостях у пациентов фолатов, витаминов B₆ и B₁₂ (K.L. Tucker, 2005).

Ряд исследований, в том числе контролируемых, и систематических обзоров продемонстрировали, что более быстрое прогрессирование когнитивных нарушений при БА связано со следующими факторами: генотипом APOE ε4, низким содержанием в плазме селена, депрессией, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и курением. В то же время когнитивные тренировки, употребление в пищу овощей, омега-3 жирных кислот, средиземноморская диета, физические упражнения и заполненный досуг замедляют ухудшение когнитивного функционирования (J.W. Williams et al., 2010).

Клинические проявления и диагностика БА

БА характеризуется прогрессирующим ухудшением когнитивных функций и способностей выполнять повседневную деятельность, а также возникновением и ухудшением поведенческих (нейропсихиатрических) симптомов (N. Bergvall et al., 2011).

Когнитивные нарушения проявляются жалобами на плохую память, субъективными ощущениями ухудшения познавательных процессов (B. Reisberg, S. Gauthier, 2008; B. Reisberg et al., 2010) или легкой когнитивной недостаточностью задолго до постановки диагноза БА (D.K. Johnson et al., 2009). Некоторые исследователи

выделяют отдельно амнестическую форму легкой когнитивной недостаточности, характеризующуюся преобладанием нарушений памяти, которые нельзя списать за возрастные изменения памяти, и рассматривают ее как начальную стадию БА (B. Christa Maree Stephan et al., 2013; H. Hildebrandt et al., 2013).

Повседневная активность требует интеграции различных познавательных функций, навыков и умений (N.K. Nadkarni et al., 2012). В когортном исследовании 471 женщины с легкой и умеренной БА (H.T. Natoum et al., 2009) было выявлено, что 80,7% больных сталкивались с трудностями при покупке продуктов, 72,2% – во время приготовления еды, 41,4% – в поездках в общественном транспорте, 30,1% – занимаясь стиркой, 14,2% – выполняя работу по дому и 11,0% – при пользовании телефоном (L. Lechowski et al., 2012). Ухудшение повседневной активности является значимым предиктором помещения в дома по уходу за больными с БА.

Нейропсихиатрические симптомы возникают практически у всех страдающих БА за время ее течения, иногда они могут проявляться еще до постановки диагноза деменции (S. Gauthier et al., 2010). Так, в исследовании Mega M.S. et al. (1996) в выборке последовательно поступавших амбулаторных пациентов с легкой, умеренной или тяжелой БА до 88% больных обнаруживали психопатологические симптомы. Чаше всего встречались апатия (72%) и ажитация (60%), за ними следовали тревога (48%), раздражительность (42%), дисфория (38%), поведенческие отклонения (38%) и расторможенность (36%).

Для скрининга деменции могут использоваться различные короткие когнитивные тесты, хотя они недостаточны для дифференциальной диагностики БА (M.N. Mantioli, P. Caramelli, 2010), но полезны для выявления пациентов, которые нуждаются в проведении дополнительных обследований. Многие из них также полезны для оценки терапевтического ответа и эффективности проводимого лечения. Тесты можно разделить на две группы: применяемые для исследования познавательных функций и навыков; и анкеты и интервью, собирающие информацию о больном от родственников или медицинского персонала.

Примером когнитивных тестов является тест MMSE, который включает 30 вопросов для изучения ориентации, запоминания, письма, речи, чтения и конструирования у пациентов. Для БА типично снижение оценок этого теста на 3 балла в год. Методика обладает сравнительно низкой чувствительностью при легких когнитивных нарушениях у лиц с хорошим образованием, ее использование практически бесполезно при тяжелой деменции (J.L. Cummings, 2005; Alzheimer's Research Forum, 2009).

Тест рисования часов является сравнительно простым исследованием для оценки когнитивных и визуально-пространственных способностей. Пациента

просят нарисовать циферблат часов со всеми числами и стрелки, изображающие определенное время. Обычно этот метод используется вместе с другими когнитивными тестами.

Выполнение трех пунктов теста Mini-Cog занимает около трех минут, он состоит приблизительно из половины заданий теста MMSE, на его результаты в меньшей степени влияют культура, язык и образование пациента, он может использоваться для выявления различных типов деменции (S. Borson et al., 2000; 2005; 2006).

Монреальский когнитивный тест – это короткий опрос из 30 вопросов, его выполнение занимает около 10 минут. Он оценивает познавательные способности, кратковременную память, высшие функции (Z.S. Nasreddine et al., 2005; T. Smith et al., 2007; C. Zadikoff et al., 2008).

Для точной диагностики БА было предложено несколько биомаркеров, однако ни один из них не является специфичным для постановки диагноза БА. На сегодняшний день исследования указывают, что определение нескольких биомаркеров в совокупности с клиническими данными улучшает диагностику БА (C.R.Jr. Jack et al., 2011; S.G. Mueller et al., 2005; J.Q. Trojanowski et al., 2010, и др.). К этим биомаркерам относятся генетические тесты, изучение структурных (атрофия) и метаболических (гипометаболизм глюкозы) изменений в различных отделах коры головного мозга с помощью МРТ, фМРТ и ПЭТ, определение бета-амилоида и тау-протеинов в спинномозговой жидкости. G.T. Grossberg и S.M. Kamat (2011) сообщили, что умеренной специфичностью в диагностике БА обладает определение соотношения содержания в спинномозговой жидкости тау-протеинов к бета-амилоиду, которое выше в случаях БА.

Диагностические критерии БА включают положения, касающиеся изменений (нарушений) в когнитивной сфере: памяти (обязательно) и как минимум одно из следующего – афазии, апраксии, агнозии или нарушений высших корковых функций. Эти нарушения вызывают серьезное ухудшение социального или профессионального функционирования больного; расстройство характеризуется постепенным началом и неуклонным прогрессированием когнитивных нарушений; должны быть исключены другие причины деменции (APA, 2000; WHO, 1992). Предложено несколько вариантов исследовательских критериев БА, которые также могут требовать наличия нескольких биомаркеров БА. Важно помнить, что, как правило, прижизненный диагноз является «вероятным» или «возможным», так как достоверный диагноз основывается на патогистологическом обнаружении амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. В клинических условиях достигается 80-90% точность диагностики (E. Jane-Llopis et al., 2003; W. Katon et al., 2003).

Лечение БА

Лечение пациентов с БА представляет собой непростую задачу, поскольку заболевание прогрессирует, когнитивное, физическое и социальное функционирование неуклонно ухудшается (M. Boustani et al., 2003). Одним из ключевых аспектов оптимального ведения деменции является ожидание реалистичных результатов терапии, т.е. клиницисты и семья больного должны осознавать проблемы, связанные с лечением БА, и совместно обсуждать их (G. Waldemar et al., 2007). В настоящее время отсутствует методика, которая бы остановила или обратила нейродегенеративный процесс, но доступное лечение может замедлить прогрессирование заболевания, ухудшение его симптомов и минимизировать поведенческие нарушения (M.R. Farlow, J.L.Cummings, 2007). Эффективные вмешательства у пациентов с деменцией в лучшем случае улучшают состояние больного до уровня, заметного родственникам или клиницистам (C.H. Sadowsky, J.E. Galvin, 2012).

Немедикаментозные вмешательства

Для немедикаментозного лечения деменции при БА предлагают использовать психосоциальные вмешательства и лечебное питание (J. Cohen-Mansfield, 2001). Разработаны структурированные программы, целью которых является поддержание когнитивного и социального функционирования пациентов. Примером может служить когнитивно-моторный тренинг (КМТ). Эта программа продолжительностью один год (103 сессии) включает различные техники ориентации в обстановке, когнитивные упражнения, тренинг навыков повседневной деятельности и психомоторные упражнения, стимулирующие память, внимание, речь, визуально-пространственные способности, счет и высшие функции. Каждая сессия посвящена определенной когнитивной функции (например, обращение с деньгами после упражнений со счетом). J. Olazaran et al. (2004) продемонстрировали, что в группе пациентов, прошедших КМТ, когнитивный статус поддерживался на протяжении шести месяцев после тренинга, тогда как в контрольной группе он значительно снижался со временем. Кроме этого, в группе КМТ через один год были лучше оценки тяжести аффективных симптомов.

На сегодняшний день отсутствуют данные контролируемых исследований, подтверждающих полезное действие определенных продуктов питания (рыба с высоким содержанием жиров, куркума, кетогенная диета, средиземноморская диета) на прогрессирование БА (W.S. Lim et al., 2006; F. Poncha, 2009; S.T. Henderson et al., 2009). Рекомендации по лечебному питанию и использованию пищевых добавок (витамины группы B, D и E, антиоксиданты, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и селен) при БА и других деменциях основаны на данных открытых исследований, указавших на снижение риска когнитивного ухудшения (P. Scheltens et al., 2010).

Использование немедикаментозных и психосоциальных интервенций при БА обладает рядом преимуществ, в числе которых отсутствие побочных эффектов и потенциальное индивидуализованное применение согласно симптомам пациента. Они могут значительным образом улучшить качество жизни больного. Однако их следует рассматривать, как дополнение, а не замену фармакотерапии (J. Olazaran et al., 2010).

Фармакотерапия

Все современные виды лечения БА являются симптоматическими. Они не обеспечивают улучшения когнитивных функций выше исходного уровня, а польза, достигнутая за время лечения,

не поддерживается при его прекращении. Несмотря на это фармакотерапия дает важные клинические результаты (S. Shah, W.E. Reichman, 2006). Для лечения БА одобрено два класса фармакологических средств: ингибиторы холинэстеразы и антагонисты N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов (S. Gauthier, P. Scheltens, 2009; R. Ihl, 2006; P. Raina et al., 2008). Результаты многочисленных исследований продемонстрировали долговременный эффект этих средств, так как большинство пациентов с БА нуждаются в терапии на протяжении многих лет (J.E. Galvin, 2012).

Со времени введения в клиническую практику первого ингибитора холинэстеразы в 1997 г. многие клиницисты рассматривают эту группу препаратов как лечение первой линии для деменции при БА. Ингибиторы холинэстеразы донепезил (дневная доза 5–10 мг), галантамин (дневная доза 16–24 мг) и ривастигмин (дневная доза 6–12 мг/день) в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) демонстрировали полезное влияние на когнитивное функционирование, повседневную деятельность и общее клиническое впечатление. Эти эффекты являлись умеренными, улучшение или стабилизация, главным образом, зависели от дозы препаратов в группе лечения, тогда как в группе плацебо продолжало отмечаться ухудшение симптомов. Эффективность была показана для лечения на протяжении 6–12 мес (A. Burns et al., 1999; C. Courtney et al., 2004; R. Anand, G. Gharabawi, 1999, и др.). Кокрановский обзор, включивший 13 исследований, обобщил данные для всех ингибиторов холинэстеразы (J. Birks, 2006). Этот метаанализ подтвердил эффективность ингибиторов холинэстеразы для лечения деменции легкой и умеренной тяжести при БА. Эти три препарата обладают минимальными отличиями в своем механизме действия, отсутствуют данные, указывающие на различия их эффективности при БА. Самыми распространенными побочными эффектами являются тошнота, рвота, диарея, снижение веса, они наблюдаются приблизительно у 40% больных, схожая частота отмечалась и в группах плацебо во время РКИ (B. Winblad et al., 2007; O. Guerin et al., 2005; H. Kaduszkiewicz et al., 2005; A. Qaseem et al., 2008).

Обычно дозу ингибитора холинэстеразы назначают один раз в день, это позволяет улучшить переносимость препаратов и соблюдение их приема, а также уменьшает использование противорвотных средств. При проблемах с переносимостью имеет смысл изменить форму приема препарата, в частности, сегодня доступны формы ривастигмина с длительным высвобождением и галантамин в виде трансдермального пластыря. Терапия ингибиторами холинэстеразы должна быть длительной, необходимо избегать перерывов в лечении. Не следует отказываться от назначения этих препаратов в случаях тяжелой деменции (R. Schmidt et al., 2010).

В литературе несколько меньше сообщений об использовании антагониста NMDA-рецепторов мемантина. Мемантин не является ингибитором холинэстеразы, препарат обладает умеренным сродством и неконкурентным образом блокирует NMDA-рецепторы, чем, по видимому, препятствует патологической нейрональной токсичности, связанной с высвобождением глутамата (M.A. Rogawski, G.L. Wenk, 2003). Мемантин одобрен для лечения умеренной и тяжелой БА, основанием этому послужили результаты исследования, указавшего, что у пациентов с БА, получавших монотерапию мемантином (20 мг в день), в меньшей мере ухудшалось познавательное и общее функционирование, чем

в группе плацебо, к тому же отмечалась хорошая переносимость препарата на протяжении шести месяцев приема (B. Reisberg et al., 2003).

С фармакологической точки зрения представляется оправданным комбинированная терапия ингибиторами холинэстеразы и мемантином, поскольку препараты обладают различным механизмом действия. В РКИ пациенты с умеренной и тяжелой БА, ранее уже получавшие донепезил, обнаруживали значимую пользу при добавлении мемантина, что подтверждали результаты методик оценки познавательных функций, повседневной активности, общего функционирования и поведения (P.N. Tariot et al., 2004). Также в исследованиях указывалось и на экономическую пользу комбинации мемантина с донепезилом при лечении больных с тяжелой деменцией при БА (D. Weusker et al., 2007). Комбинированная терапия хорошо переносилась пациентами. P.N. Tariot et al. (2004) сообщили, что в группе комбинированного лечения реже возникала тошнота, чем у больных, принимавших только донепезил. В открытом испытании J.T. Olin (2010) прием на протяжении 26 нед мемантина и ривастигмина пациентами с умеренной БА был безопасным и хорошо переносился, желудочно-кишечные побочные эффекты возникали реже, чем указывалось в инструкции ривастигмина.

Имеющиеся на сегодняшний день доказательства позволяют считать три ингибитора холинэстеразы (донепезил, галантамин и ривастигмин) первой линией лечения легкой и умеренной деменции при БА; мемантин и донепезил и комбинация ингибиторов холинэстеразы с мемантином — при умеренной и тяжелой деменции. В случаях непереносимости ингибиторов холинэстеразы при легкой и умеренной деменции могут использоваться церебролизин (внутривенно) и гинкго билоба (R. Schmidt et al., 2010).

Нейропсихиатрические и поведенческие симптомы

Наиболее приемлемой начальной стратегией ведения нейропсихиатрических и поведенческих симптомов при деменции является использование нефармакологических вмешательств, поскольку, во-первых, они адресованы к непосредственному окружению пациента, которое могло вызвать поведенческие проблемы, и, во-вторых, в этом случае отсутствуют такие недостатки медикаментозных вмешательств, как побочные эффекты и лекарственные взаимодействия (S. Douglas et al., 2004; J. Cohen-Mansfield, 2001; L. Teri et al., 2002). Вовлечение родственников в психосоциальные вмешательства часто имеет вторичную пользу, так как дает возможность больным получить поддержку, информацию и обрести навыки. Кроме этого, такие средовые (например, беспорядок, шум) или межличностные (например, конфликты с пациентом) факторы часто являются главными пусковыми механизмами проблемного поведения. Другие частые устраняемые триггеры ажитации и агрессии включают боль, соматические заболевания, тоску, одиночество, депрессию и стрессы. К сожалению, на практике в качестве первой линии лечения поведенческих нарушений используются антипсихотики и седативные препараты, несмотря на очевидную пользу сравнительно простых мероприятий (C. Ballard, J. O'Brien, 1999).

Пациенты с БА лучше себя чувствуют в безопасной, спокойной и предсказуемой обстановке (S. Salloway, S. Corrêa, 2009). Эффективной стратегией является подход «повторять, убеждать, отвлекать», т.е. повторять пациенту инструкции, отвечать на его вопросы и переключать внимание больного с проблемной

ситуации на другой вид деятельности. Предсказуемость обстановки обеспечивают установленный распорядок повседневных занятий (например, прием пищи, сон) и процедур (J.L. Cummings, 2002; K.W. Hepburn et al., 2003; C.R. Kovach et al., 2004 и др.).

Фармакологические вмешательства необходимы в случае неспособности немедикаментозных стратегий уменьшить поведенческие симптомы. Существуют данные, что у пациентов с БА, принимающих ингибиторы холинэстеразы или мемантин, реже отмечаются поведенческие симптомы или их тяжесть меньше. Но это в большей степени относится к таким симптомам, как ажитация, агрессия и раздражительность, а не к депрессии, апатии и тревоге (D.S. Geldmacher, 2009).

Основной принцип использования психотропных средств в гериатрической психиатрии заключается в следующем: «начинать с низких доз, медленно их повышать и продолжать прием препарата», т.е. низкие дозы назначенного медикамента постепенно медленно повышаются до достижения эффекта или появления побочных эффектов. После достижения контроля над симптомами на протяжении 4–6 мес периодически можно пробовать снижать дозу препарата, чтобы определить необходимость дальнейшей фармакотерапии. Выбор психотропного средства определяется целевыми симптомами и нарушениями поведения (J.L. Cummings, 2002).

Атипичные антипсихотики у пациентов пожилого возраста, страдающих деменцией, следует назначать с осторожностью, оценив пользу и риск препарата, используя наименьшую эффективную дозу, проводя регулярную оценку необходимости продолжения приема (D.D. Christensen, P. Lin, 2007). При ажитации рекомендуется использование тразодона, карбамазепина и вальпроевой кислоты. У больных с БА следует избегать использования трициклических антидепрессантов и бензодиазепинов. В нескольких исследованиях была показана эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) циталопрама при ажитации, которая была сравнима с таковой у рисперидона (B.G. Pollock et al., 2001, 2007).

Апатия — психиатрический симптом, который проявляется плохой способностью пациента начинать какую-либо деятельность и поддерживать ее, безразличием, снижением мотивации, эмоциональной реактивности и социального участия (A.M. Landes et al., 2001). Данные об использовании психотропных средств для лечения апатии у больных пожилого возраста с деменцией ограничены, сообщалось о некоторой эффективности метилфенидата (C.R. Dolder et al., 2010).

Депрессия сравнительно часто встречается в пожилом возрасте, в том числе при БА. У пациентов с БА, страдающих депрессией, была продемонстрирована эффективность использования антидепрессантов, наиболее полезными являются медикаменты без антихолинэргических побочных эффектов. Такие СИОЗС, как циталопрам и сертралин, рассматриваются в качестве препаратов выбора для лечения депрессии у больных с БА (J.L. Cummings et al., 2002; C.G. Lyketsos et al., 2000).

Будущее лечения БА

Несмотря на интенсивные поиски исследователями новых эффективных средств терапии БА, после 2003 г. не было одобрено использование ни одного нового препарата для лечения БА. Ингибиторы холинэстеразы и мемантин являются симптоматической терапией, которая помогает поддерживать функции нейронов, но эти средства не влияют на патологический процесс, лежащий в основе этого

заболевания. БА ведет к деструкции мозга, которую невозможно восстановить, поэтому любое сколь-нибудь эффективное лечение следует начинать до того, как БА охватит большое количество нейронов.

Одним из направлений исследований является использование терапевтических вмешательств на доклинической стадии БА, когда деменция является пороговой, ограничиваясь лишь функциональными нарушениями (B. Dubois et al., 2009). Другое направление исследований пытается определить средства или комбинацию средств, которые могли бы воздействовать на различные уровни нейротоксического каскада, ведущего к БА и другим нейродегенеративным заболеваниям (M.L. Bolognesi et al., 2009). Точками приложения будущей терапии могут быть снижение образования амилоида и устранение образовавшегося амилоида (K.A. Bates et al., 2009), предупреждение образования нейрофибриллярных клубочков из гиперфосфорилированного тау-протеина (R. Tarawneh, D.M. Holtzman, 2009), стимуляция мускариновых рецепторов ацетилхолина (A. Caccamo et al., 2009; P.J. Conn et al., 2009) и сохранение энергетического обмена в митохондриях (N.N. Lermontova et al., 2001; S.O. Bachurin et al., 2003; R.S. Doody et al., 2008).

Клинические испытания, изучавшие эффективность различных средств, в том числе донепезила, ривастигмина, галантамина, пирацетама (V. Jelic et al., 2006; M.R. Farlow, 2009), витамина Е и селенелина (M. Sano et al., 1997), эстрогенов и/или прогестерона (H.H. Feldman et al., 2010, 2013; S.A. Shumaker et al., 2004; M. Kivipelto et al., 2006), нестероидных противовоспалительных средств (A. de Craen et al., 2005), статинов (B. McGuinness et al., 2009) и гинкго билоба (J. Birks et al., 2009), продемонстрировали противоречивые результаты их влияния на замедление прогрессирования легкой когнитивной недостаточности до БА.

В настоящее время на третьей стадии клинических испытаний изучаются галидомид, SK-PC-B70M и внутривенные иммуноглобулины соланезумаб и бапинеузама. Галидомид — ингибитор ангиогенеза, его использование при БА основывается на наблюдениях, указывающих на увеличение экспрессии факторов роста сосудов в регионах сенильных бляшек (D. de Filippis et al., 2010). SK-PC-B70M — фракция гликозидов из корня прострелы корейской, обладающая нейропротекторным действием, путем устранения бета-амилоида. В клинических испытаниях дали обнадеживающие результаты методы пассивной иммунотерапии в лечении БА. Испытания второй фазы бапинеузама и соланезумаба не показали значимых отличий между каждым из препаратов и плацебо. Однако совокупный анализ двух исследований указал на различия у пациентов, которые не были носителями гена APOE ε4 (S. Salloway et al., 2009).

Заключение

Принимая во внимание отсутствие средств, эффективность которых обусловлена модификацией патологических процессов при БА, наилучшим подходом в лечении пациентов, страдающих этим заболеванием, может быть комбинация различных симптоматических вмешательств. Эти вмешательства с минимизацией возможных побочных эффектов замедляют прогрессирование познавательных, функциональных и поведенческих нарушений.

Galvin J.E. Optimizing Diagnosis and Management in Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2012; 2 (3): 291–304.

Сокращенный перевод с англ.
Станислава Костюченко

