

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Студентка РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Скорикова Марина Сергеевна

- Лечение БА должно быть комплексным, включающим патогенетическую терапию, целью которой является устранение причины болезни. Принципиально сочетание патогенетического лечения с базовой симптоматической терапией, коррекцией эмоциональных и поведенческих расстройств, а также с нелекарственными методами воздействия (когнитивно-моторный тренинг, психосоциальная поддержка пациента и его родственников и т. д.)

В настоящее время существуют следующие стратегии лечения БА

- 1) компенсаторная (заместительная) терапия
- 2) патогенетическая терапия
- 3) комбинированная терапия
- 4) методы генной инженерии
- 5) нефармакологические методы

1.Базисное симптоматическое лечение (компенсаторная терапия)

- К препаратам базисной симптоматической терапии при БА относят два класса лекарственных средств: ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И) и антагонисты N-метил D-аспартат (NMDA)-рецепторов.
- АХЭС-И рекомендованы ВОЗ для лечения деменции альцгеймеровского типа как препараты первого ряда. Эти рекомендации основываются на анализе результатов многих двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, согласно которым препараты этой фармакотерапевтической группы эффективны при БА, особенно в стадии легкой и умеренной деменции

Холинергическая стратегия терапии

- В настоящее время для преодоления холинергической недостаточности используются главным образом ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ)
- Наибольшую приобрели ингибиторы АХЭ второго поколения: **донепезил,** **ривастигмин и галантамин.** Имеются также ограниченные доказательства эффективности ингибитора АХЭ первого поколения – **ипидакрина**

Общие правила проведения холинергической терапии

1. Необходимость титрования дозы ингибитора АХЭ для определения максимально переносимой дозы, т.к. у данной группы препаратов выявлены дозозависимые эффекты;
2. Замена на другой препарат этой группы или на глутаматергическую терапию в случае непереносимости начальной дозы ингибитора АХЭ
3. Одновременное применение только одного из ингибиторов АХЭ с доказанной клинической эффективностью;
4. Ингибиторы холинэстеразы необходимо принимать длительно не менее 6 месяцев и избегать больших перерывов в лечении
5. Рекомендуется назначать всю суточную дозу ингибиторов холинэстеразы один раз в день для обеспечения выполнения пациентом рекомендаций.

Препараты

- **Ривастигмин** является центрально избирательным псевдообратимым (медленнообратимым) ингибитором холинэстеразы карбаматного типа, имеющим двойное действие. Ривастигмин ингибирует как АХЭ, так и бутирилхолинэстеразу (БуХЭ) и обладает тропностью к областям головного мозга, в наибольшей степени вовлеченным в патологический процесс – гиппокампу и коре больших полушарий.
- Анализ результатов исследования ривастигмина у пациентов с сосудистой деменцией показал, что препарат был более эффективным в тех случаях, когда деменция более вероятно носила смешанный характер
- препарат назначается в дозах *от 3 мг/сут. (1,5 мг 2 раза в день) до 12 мг/сут. (6 мг 2 раза в день)* с пошаговым увеличением суточной дозировки на 3 мг/сут каждый месяц до достижения переносимой дозы препарата. *Начальная доза: 1,5 мг 2 раза в день (утром и вечером).*
- Лечение ривастигмином с применением ТТС (экселон-пластырь) следует начинать с дозы 4.6 мг 1 раз/сут. После 4 недель лечения, при хорошей переносимости, доза препарата увеличивается путем применения ТТС 9.5 мг/сут.

- **Донепезил** – производное пиперидина – высоко специфичный обратимый ингибитор центральной АХЭ. Препарат обладает высокой биодоступностью. Ввиду отсутствия гепатотоксичности применение препарата не требует проведения в процессе терапии исследований функций печени.
- Донепезил не взаимодействует с такими широко применяемыми препаратами как фуросемид, дигоксин и сертралин.
- Таблетки по 5 мг и 10 мг - применяют внутрь согласно следующему алгоритму: *начальная доза 5 мг* принимают внутрь, вечером непосредственно перед сном.
- Лечение препаратом в дозе 5 мг/сут. продолжают на протяжении не менее 1 мес., при хорошей переносимости дозу донепезила повышают до *максимальной – 10 мг 1 раз была представлена*
- *В 2017 году была представлена новая лекарственная форма донепезила – трансдермальная система 10 мг/сут.*

- **Галантамин**– холиномиметический препарат, обладает двойным механизмом действия. Он усиливает эффекты ацетилхолина посредством модулирования центральных Н-холинорецепторов и обратимого ингибирования АХЭ.
- В течение первых 4х недель назначается в капсулах суточной дозе 8 мг/сут один раз утром или в таблетках по 4 мг дважды в день (утром и вечером).
- При хорошей переносимости с 5й недели назначается в капсулах дозе 16 мг/сут. один раз утром или в таблетках по 8 мг 2 раза в день.
- При недостаточной эффективности и хорошей переносимости доза может быть увеличена (начиная с 9 недели) до 24 мг/сут. один раз утром в капсулах или в таблетках по 12 мг 2 раза в день.

- **Ипидакрин** является ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ), блокатором калиевых каналов клеточной мембраны, воздействует на постсинаптическую передачу нервного импульса, увеличивая активность м-холинорецепторов и оказывает влияние на катехоламиновую систему.
- Блокада калиевых каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса, что обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель.
- *Начальная доза – 10 мг* применяется 1 раз в день в течение 5 дней, затем производят повышение дозы *до 20 мг /сут.*
- Последующее повышение дозировок до достижения терапевтической дозы осуществляют также через каждые 5 дней на 10 мг. *Терапевтическая доза 60 мг/сут – 80 мг/сут.* Прием препарата осуществляется 2 раза в день (утром и днем).

- **Холина альфосцерат** – обладает свойствами центрального холиномиметика. При поступлении в организм он превращается в метаболически активную форму холина – фосфорилхолин, который обогащает холинергические синапсы, тем самым увеличивая синтез ацетилхолина.
- Второй механизм действия глиатилина – участие в анаболических процессах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез определяет положительное влияние препарата на функциональное состояние мембран, на увеличение массы тела рибосом и митохондрий и на формирование цитоскелета нейронов.
- Назначается в дозах от 1200 мг/сут. Капсулы принимают 3 раза в день до еды. Раствор вводят в/м или в/в (медленно) 1 раз/сут. Минимальная длительность терапии 3 месяца

Противопоказания и ограничения

- Ингибиторы АХЭ с осторожностью назначают при сопутствующей аритмии, при синдроме слабости синусового узла, при нарушении проводимости (синоатриальная блокада, атрио-вентрикулярная блокада), при бронхиальной астме, обструктивных заболеваниях легких, при язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки в анамнезе или при предрасположенности к ним. Следует соблюдать осторожность при назначении его больным, предрасположенным к обструкции мочевыводящих путей и судорожным состояниям, а также во время проведения наркоза или на фоне терапии НПВС.
- Препараты этой группы не назначают в сочетании с холинолитиками, холиномиметиками, а также с другими блокаторами холинэстеразы.
- Противопоказаниями к приему ингибиторов АХЭ являются повышенная чувствительность или аллергическая реакция на препарат и тяжелые нарушения функции печени.

Глутаматергическая стратегия терапии

- Мемантин – является неконкурентным низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов.
- При применении на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции акатинол мемантин способен вызывать нейропротективный и позитивный симптоматический эффекты на уровне еще сохранившихся глутаматергических синапсов, что способствует поддержанию повседневной активности пациента.
- Мемантин одобрен для лечения больных БА на стадии умеренной и тяжелой деменции. На стадии мягкой деменции мемантин рекомендуют применять при отсутствии эффекта холинергической терапии или при наличии в структуре синдрома деменции нарушений моторики (моторная дисфазия, моторная диспраксия).
- Начальная доза препарата 5 мг 1 раз в сутки утром в течение 7 дней. В каждые следующие 7 дней доза мемантина повышается на 5 мг/сут. до терапевтической дозы 20 мг/сут.

- У пациентов с тяжелой или умеренно тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера (MMSE 5–14 баллов) эффективно использование комбинированной терапии мемантина и донепезила.
- Мемантил противопоказан при индивидуальной повышенной чувствительности к препарату и выраженных нарушениях функции почек. К побочным эффектам и осложнениям относятся головокружение, чувство усталости, беспокойство, повышенная возбудимость, тошнота, ощущение «тяжести» в голове.

Ноотропная терапия

- эффективность результатов двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых для большей части препаратов из группы ноотропной терапии нет доказывающих их исследований, что не соответствует современным стандартам оценки фармакоэффективности лекарственных средств.

Церебролизин – препарат, содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, оказывающие положительное действие на головной мозг. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об активации внутринейронального метаболизма и нейрогенеза, увеличении нейрональной пластичности и числа дендритов, образовании новых синапсов и сосудов. Влияние церебролизина на нейроны головного мозга аналогично таковому фактора роста нервов. Таким образом, церебролизин является препаратом с доказанным нейротрофическим действием.

Так, в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании применения церебролизина на фоне постоянного лечения пациентов с БА донепезилом был отмечен достоверно лучший клинический эффект в группе комбинированной терапии. Доза церебролизина в исследованиях составляла от 10 до 60 мл. Средней эффективной дозой можно считать 20–30 мл.

2. Патогенетическая терапия

- Методы вакцинации и введения сывороток, снижающие образование и агрегацию бета-амилоида и фосфорилирование тау-протеина.
- Последние достижения в понимании патологического процесса таупатий позволили разработать новые рациональные терапевтические подходы, направленные на “ядро” патологического процесса. Эти методы лечения включают применение антисмысловых олигонуклеотидов, ингибиторов агрегации тау, стабилизаторов микротрубочек, ингибиторов киназной активности (предотвращение фосфорилирования), тау-антител и других соединений.

- **Гантенерумаб** – первый препарат, созданный полностью на основе человеческих анти-Аβ-моноклональных антител. Его действие основано на проникновении через гематоэнцефалический барьер с последующей активацией микроглии, запуском микроглиально-опосредованного механизма фагоцитоза и как следствие – связыванием и удалением бета-амилоида из вещества головного мозга
- Согласно результатам двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, гантенерумаб эффективен у пациентов с легкой и умеренной деменцией при БА.

3. Комбинированная терапия

- Французские исследователи предложили РХТ864 – новую синергетическую комбинацию низких доз баклофена (агонист рецептора ГАМК) и акампросата (глутаматергический модулятор), назначаемую в виде таблетки 2 раза в день.
- Основным механизмом действия нового препарата является восстановление баланса между возбуждающей (глутаматная активность) и тормозящей (глицин и ГАМК) системами, нарушенного при БА вследствие токсического воздействия олигомерных пептидов (бета-амилоид).
- Превосходные безопасность и переносимость РХТ864 подтвердились у пациентов с легкой БА в конце 36-недельного исследования.
- Выявлено стабилизирующее влияние препарата на когнитивные функции, что требует дополнительной оценки в последующих исследованиях
- Отметили повышение эффективности терапии БА в эксперименте на мышах при сочетании мемантина или ингибиторов АХЭ (донепезил) с комбинацией баклофена и акампросата.

4. Методы генной инженерии;

- Значительным шагом вперед в лечении нейродегенеративной патологии, в частности БА, явились работы в области генной инженерии. Суть данных исследований состоит в том, что в участки головного мозга, наиболее подверженные патологическому процессу (гиппокамп, префронтальная кора, подкорковые ганглии) вводят вирусные частицы с копиями здоровых генов. Проникая через гематоэнцефалический барьер, белковые оболочки вирусов внедряются в нейроны, что позволяет «выключить» определенные гены и остановить синтез токсического белка, который лежит в основе патологического альцгеймеровского процесса. В экспериментах показаны снижение уровня нерастворимого тау-протеина в коре головного мозга мышей с модулированной БА и значительное функциональное восстановление, о чем свидетельствуют данные биохимического, электрофизиологического и нейропсихологического исследований

5. Нефармакологические методы.

- К нелекарственным методам лечения когнитивных нарушений относятся: диета, когнитивно-моторный тренинг, психологические и поведенческие методы коррекции, психотерапевтические подходы, медитация и йога.
- Когнитивный тренинг при БА на стадии умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции обязателен и входит в стандарты лечения.
- Когнитивный тренинг представляет собой специальные программы и методики для тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций, направленные на поддержание оптимального интеллектуального уровня, развитие сниженных когнитивных функций, а также на обучение стратегиям компенсации.

- Выделяют два типа когнитивного тренинга: компенсаторный и восстановительный.
- При применении компенсаторного когнитивного тренинга пациент обучается новым стратегиям решения поставленной задачи через сохраненные когнитивные функции.
- При восстановительном когнитивном тренинге мероприятия нацелены на улучшение поврежденных когнитивных функций.
- Когнитивная стимуляция – один из видов когнитивного тренинга. Проведение когнитивной стимуляции подразумевает одновременные занятия с пациентом и ухаживающим лицом под контролем специалиста (врача или психолога).
- Согласно имеющимся данным, пациенты и ухаживающие лица высоко оценивают значимость когнитивной стимуляции и отмечают улучшение на фоне тренировок качества жизни, настроения и памяти

- Физическая активность и тренировки также положительно влияют на когнитивные функции. Часто используемыми методами являются аэробные нагрузки, упражнения на сопротивление, растяжение, силовой и баланс-тренинг, а также обучение выполнению двойной задачи.
- Предпочтение отдается аэробному тренингу.

Терапия поведенческих и психотических нарушений при БА

- В настоящее время для терапии поведенческих и психотических нарушений при БА используются следующие группы препаратов: антипсихотики, антидепрессанты, противосудорожные средства и анксиолитики.
- Антипсихотические препараты следует использовать, только в том случае, если симптомы являются серьезными, а другие мероприятия, в том числе исключение соматических причин или любой связи с одновременно используемыми медикаментами, показали неэффективность
- Рисперидон является препаратом выбора при психотических симптомах и поведенческих нарушениях у пациентов с БА (установлено, что рисперидон обнаруживает наименьшее сродство с ацетилхолиновыми рецепторами)

- Кветиапин представляет собой производное дибензодиазепина с широким диапазоном аффинитета к различным подтипам рецепторов центральной нервной системы. Результаты проведенных исследований показали, что кветиапин эффективен и безопасен при лечении поведенческих и психопатологических расстройств у пожилых больных с деменцией.
- Тиоридазин - нейролептик, оказывающий антипсихотическое, транквилизирующее, антидепрессивное. Механизм антипсихотического действия связан с блокадой постсинаптических допаминергических рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Обладает также симпатолитическим и м-холиноблокирующим действием. В малых и средних дозах оказывает анксиолитическое действие, снижает чувство напряженности и тревоги, в более высоких дозах проявляет антипсихотические (нейролептические) свойства. В средних терапевтических дозах не вызывает экстрапирамидных нарушений и сонливости.

- Тиаприд - нейролептик с антидофаминергическим действием. Оказывает снотворное, седативное, анальгезирующее действие. Устраняет дискинезии центрального происхождения. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга.

Терапии депрессивных расстройств при деменции

- Применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые эффективны при депрессивных расстройствах при БА и не имеют неблагоприятных антихолинергических эффектов
- Циталопрам – СИОЗС, обуславливает практически полное отсутствие таких нежелательных эффектов, как отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие, ортостатическая гипотензия, седативный эффект и сухость во рту. Опыт его применения при деменции показал, что они могут успешно воздействовать на такие симптомы как беспокойство, раздражительность
- Применяются также пирлиндол и Тразодон