

## Фармакотерапия болезни Альцгеймера

*Проф. С.И. Гаврилова,  
руководитель Научно-методического Центра по изучению болезни Альцгеймера  
и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН, Москва*

**Болезнь Альцгеймера (синоним: деменция альцгеймеровского типа) по заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения признана наиболее частой причиной слабоумия, развивающегося в пожилом и старческом возрасте.** В последнее десятилетие болезнь Альцгеймер, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями относят к числу главных медико-социальных проблем современного общества. Это обусловлено, с одной стороны, неуклонным ростом численности старших возрастных групп населения, подверженных наибольшему риску заболевания, а с другой – длительностью течения и особой тяжестью медико-социальных последствий (тяжелая инвалидизация пациентов).

Тем не менее в последнее десятилетие попытки целенаправленного воздействия на различные звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, лежащего в основе болезни Альцгеймера, привели к разработке нескольких направлений терапевтического воздействия на проявления этого разрушительного заболевания.

### Заместительная терапия

Наиболее многочисленные и хорошо разработанные терапевтические подходы основаны на попытках компенсации холинергической недостаточности, которой отводят ведущую роль в патогенезе нарушений памяти и когнитивных функций при болезни Альцгеймера.

Экспериментальные данные, накопленные за последние десятилетия, показывают, что прогрессирующая дегенерация холинергических нейронов и нарушение ассоциативных связей с зонами их проекций в теменно-височные и лобные отделы коры головного мозга являются основными причинными факторами расстройств памяти и других когнитивных функций, которые в конечном итоге приводят к развитию тяжелого когнитивного дефицита, социальной дезадаптации и поведенческих нарушений, т.е. к формированию синдрома слабоумия. Поэтому первые попытки патогенетической терапии болезни Альцгеймера были связаны с применением **предшественников ацетилхолина**, таких как холин и либетин, а также **блокаторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ)**, препятствующих разрушению ацетилхолина в синаптической щели. Однако предшественники ацетилхолина, как и ингибиторы АХЭ первого поколения (физостигмин, такрин), не оправдали терапевтических ожиданий либо в связи с недоказанной клинической эффективностью, либо из-за тяжелых побочных действий.

В последние годы были разработаны **ингибиторы АХЭ нового поколения**, обладающие обратимостью действия, селективностью в отношении АХЭ головного мозга и соответственно значительно меньшей выраженностью нежелательных периферических побочных явлений и отсутствием гепатотоксических свойств.

Представитель нового поколения ингибиторов АХЭ – **ривастигмин**. Ривастигмин – псевдообратимый ингибитор АХЭ карбаматного типа, обладающий селективным действием на ацетилхолинэстеразу в ЦНС, прошедший успешно клинические испытания в США и нескольких европейских странах в двух больших многоцентровых исследованиях (R.Anand, G.Gharabawi, 1996). Проведенное в нашей клинике клиническое изучение ривастигмина также дало чрезвычайно обнадеживающие результаты как в отношении терапевтической эффективности, так и клинической безопасности длительного (6 мес) применения препарата у больных с мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа. Особенностью применения ривастигмина являются индивидуальный подбор оптимальных терапевтических дозировок на уровне максимально переносимых доз в диапазоне от 3 до 12 мг/сут в 2 приема и возможность его сочетания с другими медикаментозными средствами, нередко необходимыми пожилым больным.

Другой представитель нового поколения препаратов этого типа – **донепезил** – обратимый ингибитор АХЭ, производное пиперидина. Он обладает высокой селективностью действия в отношении АХЭ головного мозга по сравнению с бутирилхолинэстеразой, что сводит к минимуму риск периферических побочных явлений. Обратимость действия препарата позволяет уменьшить опасность кумуляции и ацетилхолинэстеразной токсичности. Донепезил обладает продолжительным действием, что дает возможность ограничиться однократным приемом в течение суток. Эффективность и безопасность лечения донепезилом страдающих болезнью Альцгеймера при начальной и умеренно выраженной тяжести деменции была установлена в ходе многоцентровых двойных слепых испытаний, продолжительностью 30 нед (S.Roger и соавт., 1996). Препарат рекомендуется применять в суточной дозе от 5 до 10 мг/сут (однократный прием). В течение 1-го месяца терапии дозировка составляет 5 мг/сут, при хорошей переносимости со 2-го месяца терапии дозу увеличивают до 10 мг/сут. Курс лечения составляет от 3 до 6 мес.

Необходимо отдельно остановиться на отечественном препарате **амиридин**, который также относится к группе ингибиторов АХЭ и, кроме того, обладает способностью активировать калиевую проводимость нервного волокна. Амиридин рекомендован для клинического применения при лечении деменций альцгеймеровского типа, а также церебрально-сосудистой деменции. Препарат улучшает мнестико-интеллектуальные функции пациентов, повышает спонтанную активность при одновременном положительном влиянии на организацию поведения, сглаживает проявления раздражительности и суетливости. Отмечено также уменьшение явлений спутанности. Рекомендуемые дозы от 40 до 100 мг в день (в 2 приема, средняя суточная доза 60 мг). Длительность курсового лечения не менее 2 мес. Эффективность препарата зависит от тяжести деменции: препарат малоэффективен или неэффективен в стадии тяжелой деменции. Препарат хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных явлений.

Длительное (14 мес) применение амиридина у больных с умеренной тяжестью сенильной деменции альцгеймеровского типа показало наличие положительного или предотвращающего прогрессирование заболевания эффекта (Е.Е.Букатина, И.В.Григорьева, 1991).

Особое место в ряду средств холинергической терапии занимает **холинальфосцерат**, одно из производных холина. В ходе метаболических изменений в организме холинальфосцерат превращается в метаболически активную форму холина – фосфорилхолин, который обогащает синтез ацетилхолина. Холинальфосцерат может быть отнесен к средствам как заместительной, так и протективной терапии. Клинические исследования холинальфосцерата, проведенные в нескольких геронтологических центрах Италии и в клинике Центра по изучению болезни Альцгеймера НЦПЗ РАМН, показали наличие позитивных эффектов холинальфосцерата в отношении когнитивных расстройств, а также депрессивных нарушений (если они присутствовали в структуре синдрома деменции) у больных с мягкой и умеренно выраженной деменцией альцгеймеровского типа. Менее отчетливыми были результаты терапии в отношении возможности повседневного функционирования пациентов. Безопасность холинальфосцерата, применявшегося в суточной дозе 1200 мг (по 400 мг 3 раза в сутки) в течение полугода, подтверждается отсутствием побочных явлений и осложнений терапии.

Помимо выраженного холинергического дефицита, который представляет собой наиболее раннее и выраженное проявление болезни Альцгеймера, установлены также недостаточность других нейротрансмиттерных систем, в частности, серотонинергической, глутаматергической, а также нарушения активности моноаминоксидазы (МАО) типа В. На коррекцию указанных видов нейротрансмиттерной недостаточности направлены другие виды заместительной терапии. **Селегелин** – селективный ингибитор МАО-В оксидазы был предложен для терапии болезни Альцгеймера в связи с установленным в разных исследованиях повышением активности МАО-В-оксидазы в головном мозге пациентов. Были проведены небольшие пилотные клинические испытания, которые показали некоторое улучшение когнитивных функций и поведения пациентов. Однако препарат нуждается в дальнейшем исследовании в отношении эффективности и безопасности применения при болезни Альцгеймера.

Частота депрессивных нарушений при болезни Альцгеймера (особенно на ранних ее этапах) и данные о серотонинергической недостаточности привели к попыткам применения **селективных ингибиторов обратного захвата серотонина**, в частности **циталопрама**. Результаты проведенного в скандинавских странах многоцентрового исследования (A.Nyth, C.Qottfries, 1990) показали достоверное улучшение в эмоциональной сфере пациентов, уменьшение проявлений спутанности и небольшое уменьшение поведенческих симптомов при деменции альцгеймеровского типа.

Акатинол мемантин – модулятор глутаматергической системы, которая играет важную роль в процессах обучения и памяти, успешно прошел клинические испытания в двух гериатрических клиниках России и был рекомендован для регистрации и клинического применения. Препарат применяли в суточной дозе 20 мг, разделенной на 2 приема, у больных с мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа. Курс лечения составлял 2 мес. Было установлено несомненное положительное действие препарата на память и другие интеллектуальные функции, а также на коррекцию эмоциональных и моторных нарушений у больных. Кроме того, отмечено повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности. Поведение больных становилось более мотивированным и организованным. Установлены хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных осложнений.

## Протективная терапия

Протективная терапия направлена на сохранение и повышение жизнеспособности (выживаемости) нейронов и включает терапию ноотропами, вазоактивными средствами и препаратами, обладающими нейротрофическими свойствами.

Применение таких **ноотропов**, как **пирацетам**, **пиридитол** – препаратов, улучшающих церебральный метаболизм, не дало достоверных позитивных результатов при лечении больных, страдающих деменцией альцгеймеровского типа. Большие дозы этих препаратов в ряде случаев оказывают даже отрицательное действие, поскольку имеются данные о возможном нейротрансмиттерном истощении при их применении.

Достоверные данные о терапевтических эффектах **вазоактивных средств** до последнего времени отсутствовали. Однако результаты проведенного недавно двойного слепого исследования клинической эффективности вазоактивного препарата **ницерголин** при болезни Альцгеймера показали статистически достоверное улучшение после 6- и 12-месячного приема препарата (H.Moller и соавт., 1994). У больных

улучшались мнестико-интеллектуальные функции и возможности повседневной деятельности. В стандартных дозах (от 30 до 60 мг/сут) препарат не вызывал серьезных побочных реакций. Авторы связывают терапевтическое действие препарата при болезни Альцгеймера с его способностью увеличивать мозговой кровоток и улучшать церебральный энергетический метаболизм.

Новые направления патогенетической терапии болезни Альцгеймера, основанные на современной концепции нейропротекции, связаны с разработкой **нейротрофинов**. Однако, несмотря на значительные экспериментальные достижения в этой области, пока нет доступного для периферического введения и проникающего через гематоэнцефалический барьер препарата, содержащего фактор роста нервной ткани (NGF). **Церебролизин** — препарат, применяемый в неврологии в течение ряда лет для лечения инсульта и других форм церебрально-сосудистой патологии, в последние годы используется и при лечении деменций альцгеймеровского типа. Церебролизин, содержащий биологически активные нейропептиды с низкой молекулярной массой, обладает мультимодальным действием: регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью NGF. В отличие от NGF, крупные молекулы которого не проникают через гематоэнцефалический барьер, олигопептиды церебролизина легко преодолевают его и оказывают непосредственное воздействие на нейрональные и синаптические системы головного мозга в условиях периферического введения препарата.

Результаты независимых клинических (в том числе двойных слепых) исследований, проведенных в разных странах мира, показали эффективность препарата для лечения болезни Альцгеймера при внутривенном введении 20–30 мл препарата, а также отсутствие каких-либо побочных явлений (E.Ruether и соавт., 1994) при его применении в течение месячного курса терапии.

Проведенное в Центре по изучению болезни Альцгеймера НЦПЗ РАМН изучение клинической эффективности и безопасности церебролизина при лечении деменций альцгеймеровского типа подтвердило несомненную клиническую эффективность препарата при лечении больных с мягкой и умеренной стадиями деменции, а также безопасность его применения. Препарат в дозе 20–30 мл вводили внутривенно капельно в 150 мл физиологического раствора ежедневно в течение 5 дней в неделю (с последующим 2-дневным перерывом) на протяжении 4 нед. Важно отметить, что достигнутое в процессе терапии улучшение большинства показателей сохранялось на неизменном или слегка сниженном уровне даже через месяц, а по данным M.Windisch (1996), даже через полгода после окончания курса терапии (С.И.Гаврилова и соавт., 1996; Н.Д.Селезнева и соавт., 1997).

К новому поколению нейропротекторов относятся: блокаторы кальциевых каналов, антагонисты NMDA-рецепторов, антиоксиданты, лазароиды (21-аминостероиды), блокаторы ферментов, стабильные аналоги эндогенных нейротрофинов и факторов роста, полученные методами рекомбинантных ДНК. Терапевтическое изучение большинства этих препаратов еще продолжается.

### Противовоспалительная терапия

Противовоспалительная терапия находится еще в стадии изучения (J.Rich и соавт., 1995). Основанием к ее разработке послужили данные эпидемиологических исследований, говорящие о том, что лица, длительно получавшие негормональную противовоспалительную терапию, достоверно реже заболевают болезнью Альцгеймера. Кроме того, имеются исследовательские данные о возможном вовлечении иммунных и воспалительных процессов в нейрональное повреждение, хотя до сих пор неясно, играют ли они роль первичного механизма или являются ответом на происходящие патологические изменения, в частности, связанные с продукцией  $\beta$ -амилоида (D.Goldgaber и соавт., 1989; J.Bauer и соавт., 1992). Выполненное к настоящему времени небольшое клиническое испытание индометацина показало, что у больных, получавших его в течение 6 мес, наблюдалась стабилизация состояния, тогда как в группе больных, получавших плацебо, за этот период отмечено ухудшение по ряду параметров (J.Rogers, 1993).

### Гормональная терапия

Терапия эстрогенами пока находится в стадии клинического изучения. Основанием для ее разработки послужили данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о том, что длительная заместительная терапия эстрогенами существенно снижает вероятность заболевания болезнью Альцгеймера (A.Paganini-Hill, W.Henderson, 1994).

### Поведенческая терапия

Лечение продуктивных психопатологических расстройств и поведенческих нарушений приобретает особую значимость в связи с тем, что именно эти клинические проявления затрудняют обследование больных, реабилитационные мероприятия и особенно уход. Неадекватное назначение психотропных средств часто вызывает утяжеление симптомов деменции и/или развитие состояний спутанности (J.Francis, W.Karoor, 1990; R.Morrison, I.Katz, 1989; J.Bowen, E.Larson, 1993). Такими отрицательными действиями чаще всего сопровождается назначение препаратов с антихолинергической активностью (например, трициклических антидепрессантов), а также нейролептиков,  $\beta$ -блокаторов, бензодиазепинов и седативных гипнотиков. Поэтому

ограничение использования таких лекарственных средств является фундаментальным принципом лечения больных, страдающих деменциями альцгеймеровского типа.

Немногочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что применение **нейролептиков** для коррекции поведенческих нарушений при болезни Альцгеймера оказывается малоэффективным (L.Schneider, P.Sobin, 1991).

Имеющиеся данные о снижении активности серотонинергической системы при болезни Альцгеймера и наблюдения за частотой депрессивных симптомов, особенно на относительно ранних этапах развития болезни, позволяют считать назначение **антидепрессантов** (в частности, ингибиторов обратного захвата серотонина) не только симптоматическим средством лечения проявлений депрессии и тревоги, но и методом патогенетической терапии. Результаты проведенного в Швеции изучения (C.Gottfries и соавт., 1992; F.Lebhuber, 1994) эффективности **циталопрама** – ингибитора обратного захвата серотонина – при лечении больных с деменцией альцгеймеровского типа без признаков депрессии показали, что препарат уменьшает повышенную возбудимость и агрессивность пациентов. Аналогичные результаты были получены и при изучении в двойном слепом исследовании другого представителя этой группы антидепрессантов – **флуоксетина**. Поэтому ингибиторы обратного захвата серотонина следует рассматривать как средство выбора при наличии в состоянии больного с деменцией альцгеймеровского типа таких психопатологических продуктивных расстройств, как депрессия, тревога, раздражительность, возбудимость и агрессивность.

Нейролептики следует использовать только у пациентов с тяжелыми поведенческими или психотическими симптомами, причем можно назначать только препараты, не имеющие холинергических эффектов. Трициклические антидепрессанты вообще нельзя предписывать таким больным, а бензодиазепиновые производные, в том числе гипнотики, можно назначать только кратковременно. Лишь при резко выраженной агрессивности возможно назначение ингибиторов обратного захвата серотонина в комбинации с нейролептиками. После купирования психотических симптомов нейролептики должны быть отменены.

В заключение необходимо остановиться на целесообразности выбора той или иной терапевтической стратегии при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера.

Исследования эффективности различных терапевтических подходов, проведенные в Центре по изучению болезни Альцгеймера НЦПЗ РАМН, позволили прийти к заключению, что наибольшую способность давать не только немедленные, т.е. развивающиеся непосредственно в процессе терапии или сразу после окончания лечения, но и долговременные клинические эффекты обнаруживают следующие препараты: ингибиторы АХЭ (амиридин, донепезил, ривастигмин), акатинол мемантин, а также церебролизин. Эффективность терапии в каждом конкретном случае определяется комплексом клинических и биологических характеристик пациента.

Особый интерес представляют отдаленные результаты проводившейся на протяжении 2–3 лет **комплексной пролонгированной терапии**, основанной на последовательном воздействии на различные стороны патологического процесса, лежащего в основе болезни Альцгеймера. В основе этой стратегии – **сочетание заместительной терапии холинергического или глутаматергического действия и нейропротективной терапии с использованием церебролизина**, применявшегося в соответствии с ранее описанной методикой. Применение указанного подхода основывалось на концепции нейротрансмиттерного дефицита и данных о мультимодальном нейронспецифическом, в том числе нейротрофическом действии церебролизина, позволявших предположить возможность его синергических эффектов со средствами заместительной терапии.

Мы провели сравнительную оценку темпа прогрессирования когнитивного дефицита в 2 группах больных с мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа. Больные 1-й группы (61 человек) получили не менее 2 курсов сочетанной терапии различными медикаментозными средствами, в том числе церебролизином, кортексином, глиатилином, ингибиторами ацетилхолинэстеразы, акатинолом мемантином. Больные 2-й группы (54 человека) не менее 2 лет не получали медикаментозного лечения.

У нелеченых больных с исходной умеренно выраженной деменцией уже через 12 мес наблюдения наступала тяжелая деменция (10 баллов и ниже по MMSE). В группе леченых больных даже через 3 года наблюдения состояние когнитивных функций достоверно не отличалось от исходного уровня (соответственно  $14,7 \pm 3,1$  и  $13,8 \pm 3,7$ ).

Нелеченные пациенты с исходной “мягкой” деменцией через 2 года наблюдения приблизились по состоянию когнитивных функций к границе тяжелой деменции. Средняя оценка по MMSE в этой группе составила через 2 года  $12,3 \pm 3,1$ , тогда как к началу наблюдения состояние когнитивных функций у этих больных имело среднюю оценку  $21,2 \pm 1,6$ . Состояние же леченых больных с “мягкой” деменцией не только через 2, но даже через 3 года наблюдения не претерпело изменений к худшему по сравнению с исходным уровнем. Средние оценки по MMSE у этих больных составили соответственно  $21,1 \pm 2,3$ ,  $22,7 \pm 4,5$  и  $21,9 \pm 2,4$ .

Таким образом, можно говорить не только о симптоматическом улучшении, но и о существенном стабилизирующем эффекте применявшейся терапии, сдерживающей распад когнитивных функций и замедляющей наступление этапа тяжелой деменции на срок не менее 2 лет даже у больных с клинически выраженной деменцией. В отношении пациентов с “мягкой” деменцией можно говорить о достижении стойкой стабилизации состояния на уровне начальных проявлений болезни.

Приведенная оценка долговременных эффектов применявшейся стратегии сочетанной терапии свидетельствует о том, что лечение болезни Альцгеймера уже сейчас, т.е. даже при отсутствии методов радикальной терапии заболевания, стало клинической реальностью.

## Литература

1. Селезнева Н.Д. и др. Применение церебролизина при деменциях альцгеймеровского типа. Социальн. и клин. психиатр. 1997; (2).
2. Селезнева Н.Д. и др. Применение глиатилина для лечения деменций альцгеймеровского типа. Социальн. и клин. психиатр. 1998; (4): 93—100.
3. Рютер Э. и др. Эффективность пептидергического ноотропного препарата церебролизин у больных сенильной деменцией альцгеймеровского типа. Социальн. и клин. психиатр. 1996; (4): 46—56.
4. Anand R., Gharabawi G. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. J. Drug. Dev. Clin. Pract. 1996; (8): 1—14.
5. Rogers S.L., Friedhoff L.T. and the Donepezil Study group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease. J. Dementia. 1996; (7): 293—303.
6. Rogers J. et al. Clinical trail of indomethacin in Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43:1609—11.
7. Paganini-Hill A., Henderson W. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease. Am. J. Epidemiology 1994; 140: 256—61.

## Церебролизин — Церебролизин (торговое название) (Ebewe Arzneimittel Ges.m.b.H.)

Стратегия лечения болезни Альцгеймера:

1. Заместительная компенсаторная терапия, направленная на преодоление дефицита нейротрансмиттеров.
2. Протективная терапия: применение нейропротекторов и нейротрофических факторов; коррекция нарушений свободно-радикальных процессов, а также метаболизма кальция.
3. Противовоспалительная терапия.
4. Гормональная терапия.
5. Поведенческая терапия, в том числе психофармакотерапия продуктивных психопатологических расстройств и психологическая коррекция (тренинг) когнитивных функций.

Помимо выраженного холинергического дефицита, который представляет собой наиболее раннее и выраженное проявление болезни Альцгеймера, установлены также недостаточность других нейротрансмиттерных систем, в частности серотонинергической, глутаматергической, а также нарушения активности моноаминоксидазы (MAO) типа В.

Церебролизин при внутривенном введении эффективен при болезни Альцгеймера

Неадекватное назначение психотропных средств часто вызывает утяжеление симптомов деменции и/или развитие состояний спутанности

Ингибиторы обратного захвата серотонина – средства выбора при наличии у больного с деменцией альцгеймеровского типа депрессии, тревоги, возбудимости