

# Терапія деменції: от ефективності к підвищенню качества жизни пациента

Е.А. ХАУСТОВА<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор; В.Г. БЕЗШЕЙКО<sup>1</sup>; Е.И. КЛЕБАН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев/  
<sup>2</sup>Державний заклад «Дорожня клінічна лікарня №2» ДТГО «Південно-західна залізниця»

## Резюме

### Терапія деменції: від ефективності до підвищення якості життя пацієнта

О.О. Хаустова, В.Г. Безшейко, К.І. Клебан

Стаття присвячена питанням розвитку деменції, синдрому, що характеризується набутою прогресуючою когнітивною дисфункцією, не пов'язаною із звичними віковими змінами, який призводить до порушення соціальної адаптації. Чітко сформульовано поняття помірною когнітивного розладу, наведено його діагностичні критерії, описано форми деменції та діагностичні критерії деменції при хворобі Альцгеймера та судинної деменції. Зазначено, що терапія деменції на сучасному етапі включає комплексний підхід з проведенням адекватної фармакотерапії, психотерапії та соціальної підтримки пацієнта. Наведено алгоритм курації пацієнта з деменцією. На основі результатів проведених досліджень показано, що базисна терапія деменції інгібіторами холінерастери, в першу чергу – донепезилом, спрямована на попередження подальшого пошкодження мозку та забезпечує тривалу стабілізацію.

**Ключові слова:** деменція, когнітивні порушення, базисна терапія, інгібітор холінерастери, донепезил

## Summary

### Therapy of Dementia: from the Efficacy to life Quality Improvements

E.A. Khaustova, V.G. Bezsheiko, K.I. Kleban

The article covers the issues related to development of dementia, a clinical syndrome characterized by acquired progressive cognitive dysfunction, not associated with normal age-specific changes, which affects social adaptation of patients. The author provides accurate definition of mild cognitive disorder as clinical condition, presents its diagnostic criteria and types, as well as diagnostic criteria for dementia associated with Alzheimer disease, and vascular dementia. The author points out that therapy of dementia nowadays is based on comprehensive approach, which includes proper pharmacotherapy, psychotherapy, and social support for patient. The article presents step-by-step mechanism for management of patients with dementia. As the results of studies conducted show, basic dementia therapy by cholinesterase inhibitors, and first of all by donepezil, prevents further brain damage, and ensures long-term stabilization.

**Key words:** dementia, cognitive disorders, basic therapy, cholinesterase inhibitors, donepezil

В современном мире наблюдается четкая тенденция к повышению порога средней продолжительности жизни, что увеличивает потребность в более полном понимании проблем, связанных со старением. Одной из наиболее актуальных геронтологических проблем является поддержание нормальной когнитивной функции у лиц пожилого возраста. Так, согласно данным статистики распространенность деменции среди мужчин и женщин в возрастной группе 60–64 года составляет 0,4% с удвоением этого показателя за каждые 5 лет после 65 лет [1].

Согласно данным официальной медицинской статистики в Украине всего 49 тысяч пациентов с диагнозом «деменция», включая болезнь Альцгеймера, сосудистые и смешанные деменции. В то же время, согласно данным исследований, проведенных в странах с высоким уровнем развития диагностики деменции, распространенность деменции среди населения в возрасте старше 65 лет составляет 10%. Соответственно, в Украине, где по данным статистики ВОЗ 16% (8,5 млн) популяции – люди в возрасте ≥65 лет, проживает около 800 тысяч пациентов с деменцией, 770 тысяч которых не диагностированы. Их заболевание не названо «деменция», поскольку данный диагноз согласно МКБ-10 может ставить только врач-психиатр. Это – пожилые пациенты терапевтов и неврологов, которые ставят им диагноз «атеросклероз сосудов головного мозга», «дисциркуляторная энцефалопатия

с синдромом интеллектуально-мнестического снижения» и даже «атрофия коры».

Закономерным следствием проблем с диагностикой является то, что с лечением деменции посредством препаратов с доказанной клинической эффективностью в отношении торможения прогрессирования заболевания дело обстоит еще хуже: согласно экспертным оценкам, патогенетическое лечение получает всего 10% больных с диагнозом «деменция». Вместе с тем, диагноз «деменция» правомочен в том случае, когда нарушение когнитивных функций, подтвержденное нейропсихологическим тестированием, сопровождается выраженной социальной и бытовой дезадаптацией (Мищенко Т.С., 2010).

Развитие деменции – длительный процесс, начинающийся задолго до того, как она становится очевидной для родственников и знакомых пациента. Поэтому заболевание обычно диагностируется со значительным опозданием. Согласно современным представлениям деменция – это синдром, характеризующийся приобретенной прогрессирующей когнитивной дисфункцией, не связанной с обычными возрастными изменениями, который приводит к нарушению социальной адаптации. Это расстройство является актуальной проблемой системы здравоохранения и за рубежом, и в Украине. Кроме утраты дееспособности, деменция ложится тяжелым бременем на людей, ухаживающих за пациентами, что

в сочетании с возрастающей долей пожилых среди населения развитых стран приводит к значительным экономическим потерям.

Приобретенные расстройства когнитивной сферы не ограничиваются только деменцией. В настоящее время было предложено ряд терминов для обозначения пограничных преддементных состояний. Так, в 1994 году Интернациональная психогериатрическая ассоциация при сотрудничестве с ВОЗ разработала концепцию когнитивных нарушений, связанных с возрастом. Было предложено использовать этот термин для обозначения таких когнитивных нарушений, при которых субъективных и объективных признаков недостаточно для постановки диагноза деменции. Также были указаны когнитивные домены, которые подвергаются изменению при этом расстройстве, – память, обучение, внимание, мышление, речь и зрительно-пространственная рекогносцировка. Однако эта концепция не нашла должного развития ни в ICD-10, ни в DSM-IV.

В целом, выделяют три степени тяжести нарушения познавательных расстройств: легкую, умеренную и тяжелую. Легкие когнитивные нарушения диагностируют в случае, когда жалобы пациента на снижение памяти подтверждаются нейропсихологическими тестами, но эти расстройства носят преимущественно нейродинамический характер, не выявляются обычными скрининговыми шкалами деменции (результат краткой шкалы оценки психического статуса – не менее 28 баллов) и не вызывают на начальном этапе нарушений повседневной активности, в том числе наиболее сложных форм (Яхно Н.Н., 2006).

В тех случаях, когда объективное снижение когнитивных функций пациента по сравнению с более высоким исходным уровнем подтверждается нейропсихологическим тестированием, но не вызывает нарушения повседневной и профессиональной активности (могут быть небольшие затруднения в новых, сложных видах деятельности), свидетельствуют о синдроме умеренных когнитивных нарушений (Petersen R.C., Touchbon J., 2005).

По состоянию на сегодняшний день под существующим термином «умеренные когнитивные нарушения» (УКН) понимают поражение одной или нескольких из указанных выше функций, которые выходят за пределы нормы для данного возраста, но не достигают выраженности деменции. В МКБ-10 УКН входят в рубрику F06 «Умственные расстройства вследствие поражения и дисфункции головного мозга и соматического заболевания».

**Таблица 1.** Диагностические признаки умеренного когнитивного расстройства (модификация The National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association, 2010) [4]

Изменения когнитивной сферы	Доказательства снижения когнитивных функций в сравнении с исходным уровнем
Нарушение в одном или более когнитивном домене	Такие нарушения когнитивной сферы, как память, обучение, внимание, мышление, речь, зрительно-пространственная рекогносцировка, что подтверждается диагностическими методиками
Наблюдаемая независимость в выполнении повседневных задач	Пациент способен самостоятельно или с минимальной помощью выполнять такие повседневные задачи, как приготовление пищи, ходьба по магазинам и т.д.
Отсутствие деменции	Указанные изменения носят умеренный характер и наблюдаемых симптомов недостаточно для постановки диагноза деменции

Согласно клинической классификации среди умеренных когнитивных расстройств (УКР) принято выделять такие формы, как амнестическое УКН, неамнестическое мультидоменное УКР и неамнестическое унидоменное УКН [2, 3]. Следует отметить, что под УКР может «скрываться» как начальная стадия болезни Альцгеймера, так и любая другая форма деменции, однако амнестическое УКР наиболее сильно ассоциировано именно с болезнью Альцгеймера (табл. 1).

Умеренное когнитивное расстройство и деменция не являются самостоятельными заболеваниями. Причиной развития этих расстройств служат несколько десятков заболеваний различного характера, которые объединяет их способность оказывать повреждающее действие на корковые и подкорковые отделы головного мозга. Пациенты с умеренными когнитивными расстройствами нуждаются в динамическом наблюдении, так как риск прогрессирования когнитивных расстройств до степени деменции составляет 10–15% в год, что выше, чем в целом в популяции того же возраста (Petersen R.C., Touchbon J., 2005).

В зависимости от причины возникновения деменции можно разделить на 4 большие группы: первичная, вторичная, смешанная и деменция при мультисистемных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). Первичная деменция характеризуется повреждением структур мозга, непосредственно обеспечивающих выполнение когнитивных функций. К этому типу можно отнести болезнь Альцгеймера и прогрессирующие фокальные церебральные атрофии. Вторичная деменция является осложнением заболевания или травмы, которые привели к повреждению вещества головного мозга. В отличие от предыдущей группы в данном случае деменция может быть не единственным клиническим проявлением. Деменция при мультисистемных заболеваниях характеризуется диффузностью поврежденной мозговой ткани и помимо когнитивных центров в патологический процесс могут быть вовлечены моторные, чувствительные и вегетативные центры. В клинической практике наиболее часто встречаются смешанные формы деменции, при которых наблюдается как первичное, так и вторичное повреждение мозгового вещества.

Согласно данным эпидемиологических исследований наиболее частым видом деменции является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой приходится около 50% всех случаев слабоумия. Огромную роль в патогенезе БА играют генетические факторы. В ходе проведения научных исследований было выявлено 4 гена, отвечающих за развитие этого заболевания (APP, APOE, PSEN1, PSEN2), и более 100 локусов, наличие которых в разной степени повышает риск БА. Полиморфизм в указанных генах способствует нарушению метаболизма β-амилоида, являющегося основным компонентом амилоидных бляшек [5]. При избыточном количестве этот белок откладывается в мозговом веществе и мозговых сосудах. Таким образом, недостаточное ферментное расщепление трансмембранного белка – предшественника амилоида (amyloid precursor protein) является одной из основных причин возникновения повреждения мозговой ткани и ее кровоснабжения при БА [6].

Как известно, нейрохимические изменения при БА характеризуются холинергической дисфункцией, которая заключается в дегенерации холинергических нейронов. Этот тип нейронов

играет важную роль в когнитивном функционировании и особенно – в процессах самоосознания [7]. Считается, что наблюдаемые при этом и других типах деменции клинические симптомы отображают как раз нарушения в сознательной обработке информации. При этом существуют убедительные доказательства интактности имплицитной памяти при болезни Альцгеймера [8].

Кроме того, при БА наблюдается редукция никотиновых и мускариновых рецепторов, которые, как полагают, расположены на холинергических терминалях. В то же время, существуют данные, указывающие на то, что постсинаптическая холинергическая система повреждается на протяжении всего течения болезни [9]. Этот факт может помочь в будущем разработать новые подходы к лечению данного заболевания. При этом виде деменции страдает также глутаматергическая система. Гистологические исследования демонстрируют утрату неокортикальных и гиппокампальных пирамидных нейронов при БА, основным нейромедиатором которых является глутамат [10].

Довольно часто при БА наблюдается сосудистая деменция (рис. 1). Кроме того, нарушение кровоснабжения головного мозга является одной из причин развития когнитивных нарушений при БА. Удельный вес сосудистой деменции в общей структуре деменций составляет 10–20% [11].

По своей сути, сосудистая деменция является следствием ишемических изменений в мозговой ткани. В зависимости от вызвавшей причины принято выделять такие субтипы этого расстройства, как кортикальная (постинсультная), субкортикальная, наследственно-васкулярная, гипоперфузионная, геморрагическая деменция. Сочетание кардиоваскулярных заболеваний со специфическими изменениями в головном мозге при сосудистой деменции и БА значительно ухудшает качество жизни и прогноз для пациентов.

Все эти данные указывают на вовлечение в патогенез деменции различных взаимосвязанных механизмов, что указывает на необходимость комплексного подхода к диагностике клинических нарушений для подбора наиболее адекватной терапии этого вида расстройства.

Диагностические критерии деменции в МКБ-10 и DSM-IV имеют свои особенности и отличаются выбором тех функций, нарушение которых необходимо для ее констатации. Так, для постановки диагноза деменции согласно МКБ-10 необходимо наличие у пациента нарушений памяти на протяжении не менее 6 месяцев и дру-

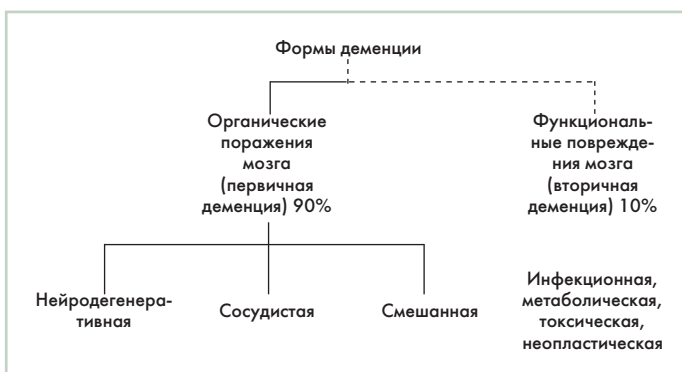
гих когнитивных функций, включая мышление при сохранном восприятии окружающей действительности, и нарушение эмоционального контроля или мотивации, включая одно или более из следующих нарушений: эмоциональную лабильность, раздражительность, апатию, грубость социального поведения. Для постановки диагноза деменции конкретного типа необходимо отсутствие доказательств других возможных причин этого синдрома.

В диагностические критерии деменции при БА по DSM-IV TR входит когнитивный дефицит, который проявляется в виде нарушения памяти, а также в одном или более нарушениях когнитивной сферы, таких как афазия, апраксия, агнозия, нарушение исполнительных функций (планирование, абстрагирование и др.), когнитивный дефицит должен приводить к значимому нарушению социального и трудового функционирования и не должно быть доказательств других причин деменции (табл. 2).

Наиболее часто первыми проявлениями деменции при БА являются нарушения памяти. Воспроизведение информации после 30-минутной задержки является наиболее чувствительным методом для раннего выявления деменции. Даже если у пациента не наблюдается другого когнитивного дефицита, недостаточное выполнение этого теста может быть предиктором раннего начала деменции [12]. В этом случае можно говорить об умеренном когнитивном расстройстве. Также существуют данные, указывающие на то, что депрессия может быть продромальным признаком БА. Так, в одном из контент-анализов, в котором проводилось изучение исследований по типу случай-контроль, наличие депрессии повышало риск деменции более чем в 2 раза [13]. Результаты другого исследования, проведенного в этом году, показали повышение риска деменции более чем в 5 раз при наличии депрессии на протяжении жизни [14]. Существует несколько возможных объяснений данного факта: во-первых, депрессия может быть очень ранним продромом БА; во-вторых, наличие депрессии может способствовать более раннему проявлению симптомов БА и возникновению более серьезного когнитивного дефицита; в-третьих, депрессия сама по себе приводит к повреждению гиппокампа посредством усиления глюкокортикоидной секреции и повышению активности провоспалительных цитокинов.

**Таблица 2.** Диагностические критерии деменции при болезни Альцгеймера по DSM-IV

A	Развитие множественного когнитивного дефицита, которое проявляется в виде:
1	нарушений памяти (нарушение в заучивании новой информации и воспроизведении информации, выученной ранее);
2	одного или более из следующих когнитивных нарушений: афазия, апраксия, агнозия, исполнительные функции
B	Когнитивный дефицит, указанный в пунктах A1 и A2, приводит к значительным нарушениям в социальном и трудовом функционировании, что значительно отличается от изначального когнитивного уровня
C	Течение болезни характеризуется постепенным началом и прогрессированием когнитивных нарушений
D	Наблюдаемый когнитивный дефицит не связан с другими состояниями и заболеваниями
E	Когнитивный дефицит непосредственно возник не во время делирия
F	Наблюдаемые симптомы не подходят по диагностическим критериям для большого депрессивного расстройства и шизофрении



**Рис. 1.** Формы деменции

В начальной стадии БА нарушения рабочей (оперативной) памяти проявляются также в виде недостаточного обучения. Обычно эти изменения можно наблюдать при использовании вербального и визуального материала. Остальные изменения нейропсихологического профиля могут проявляться в виде нарушения исполнительных функций, таких как планирование и выполнение задач (возможно и в начальной стадии), и визуально-пространственной рекогносцировки. Последний симптом свидетельствует о нарушении корково-корковых связей между височной и теменной корой и холинергической системы теменной коры. При прогрессировании поражений этих зон головного мозга у больного может наблюдаться нарушение ориентации во времени и месте.

При прогрессировании заболевания и вовлечении в патологический процесс более обширных зон височных долей возникают нарушения речи в виде аномии (затруднения при назывании предметов), парафазии (замена одного слова другим) и семантической афазии. При повреждении только внеядерных конвексительных отделов височных долей мозга сохраняется возможность воспроизведения материала, предъявляемого зрительно при наблюдаемых дефектах запоминания вербального материала (синдром акустико-мнестической афазии).

Усугубление нейродегенеративного процесса приводит к нарушению практически всех доменов когнитивной сферы. На последней стадии заболевания у больных обычно возникает акалькулия и апраксия. Апраксия может проявляться в нарастающих затруднениях пользования домашней бытовой техникой или одевания. В наибольшей степени страдают более сложные и комплексные умения. Во время прогрессирования заболевания возможна утрата даже ранних биографических воспоминаний. Речь обычно представлена только простыми фразами или отдельными словами. В редких случаях могут возникать примитивные рефлексы, которые ассоциированы с атрофией фронтальных долей мозга. Появление экстрапирамидных моторных симптомов может свидетельствовать о коморбидности с болезнью Паркинсона.

В отличие от линейного типа прогрессирования деменции при БА, сосудистая деменция характеризуется ступенчатым течением с возможной частичной компенсацией после каждого ухудшения. При этом кроме умственного снижения может возникать раннее нарушение походки и нарушение мочеиспускания без наличия урологических причин, а также частые падения и признаки фокального повреждения мозга.

В 1998 г. Reisberg и соавторы предложили концепцию (теорию) ретрогенеза, согласно которой пациент с деменцией проходит как бы «обратное развитие» (табл. 3).

Для диагностики деменции может быть использован ряд нейропсихологических шкал. Наиболее распространенной из них является MMSE (Mini Mental State Examination), которая состоит из 30 вопросов, предназначенных для оценки памяти, концентрации внимания, речи и конструктивных способностей. Среди общей популяции количество набранных баллов менее 24 предполагает наличие деменции, однако эта методика не чувствительна при высоком и низком преморбидном когнитивном функционировании, что ставит под вопрос ее использование у пациентов с крайними квантилями по уровню образования.

**Таблица 3.** Сравнение навыков, появляющихся при развитии детей и последовательно нарушающихся при прогрессировании деменции (Reisberg, 1998)

Развитие детей	Навыки	Прогрессирование деменции
12 лет и старше	Способность выполнять работу	Начинающаяся деменция
8–12 лет	Простые финансовые операции	Легкая стадия деменции
5–7 лет	Выбор подходящей одежды	Умеренная стадия деменции
5 лет	Способность одеваться без посторонней помощи	Умеренно-тяжелая стадия
4 года	Способность умываться без посторонней помощи	–
4 года	Способность пользоваться туалетом без посторонней помощи	–
3–4,5 года	Контроль мочеиспускания	–
2–3 года	Контроль дефекации	–
15 месяцев	Способность произносить 5–6 слов	Тяжелая стадия
1 год	Способность произносить 1 слово	–
1 год	Ходьба	–
6–10 месяцев	Способность сидеть	–
2–4 месяца	Способность улыбаться	–
1–3 месяца	Способность поднимать голову	–

Использование CDRS (Clinical Dementia Rating Scale) может помочь клиницисту оценить степень нарушения таких когнитивных и исполнительных функций, как память, ориентировка, суждения, умение решать проблемы, социальная жизнь (работа, семья, хобби) и забота о себе. Исходя из полученных результатов, можно судить об общей тяжести деменции.

Согласно степени выраженности симптомов условно выделяют три стадии БА. На первой стадии заболевания за больными требуется минимальный уход, в целом, они способны самостоятельно справиться с повседневными делами. Эта стадия имеет большое сходство с УКР, и часто провести между ними дифференциальную диагностику бывает очень сложно. На второй стадии заболевания при выполнении большинства повседневных обязанностей, таких как одевание, ходьба по магазинам, приготовление пищи, больному требуется посторонняя помощь. На третьей стадии БА больные не могут обойтись без посторонней помощи в выполнении ни одного из повседневных действий.

Терапия деменции на современном этапе предполагает комплексный подход с адекватной фармакотерапией, психотерапией и социальной поддержкой пациента. Неверным является сведение терапии деменции на ранней стадии к назначению повторных курсов ноотропных и вазоактивных средств с сомнительной эффективностью при этом состоянии, а на поздней стадии – к применению психотропных средств, прежде всего нейролептиков, которые ослабляют остроту поведенческих нарушений, но не оказывают положительного влияния на долгосрочный прогноз. Современные возможности диагностики и терапии деменции позволяют сформулировать понятие ее базисной терапии и представить алгоритм курации пациента с деменцией (рис. 2) [29].





Рис. 2. Алгоритм курации пациента с деменцией [29]

Примечание: ИХЭ – ингибиторы холинэстеразы.

Современные подходы к лечению деменции при БА можно условно разделить на три типа: холинэргическая и нехолинэргическая (нейропротекторная) терапия и лечение сопутствующих поведенческих и психотических симптомов.

Если говорить о нейропротекторном подходе, наиболее действенные результаты демонстрирует антиоксидантная терапия витамином Е. Считается доказанным, что его прием ассоциирован с отодвиганием во времени периода, когда больной нуждается в постоянном уходе. Несмотря на это, прием α-токоферола не оказывает значимого влияния на когнитивную сферу [15]. В связи с этим фактом, монотерапия витамином Е является недостаточной для замедления прогрессирования деменции. Актуальным остается вопрос только о комбинированном приеме α-токоферола с препаратами первой линии. В качестве доказательства действенности такого подхода можно привести результаты недавно проведенного ретроспективного исследования, в котором изучалась эффективность комбинированного приема витамина Е и донепезила. В качестве контроля были взяты пациенты, проходившие стандартную терапию деменции. После 3-годового периода наблюдения в группе, принимавшей комбинированную терапию, изменения

по MMSE составили  $6,27 \pm 5,68$ , в то время как в контроле –  $9,12 \pm 6,01$  [16]. Эти данные говорят о различном и синергичном механизме действия этих препаратов, что может иметь дополнительный эффект в замедлении прогрессирования деменции.

**Донепезил и витамин Е имеют синергичный механизм действия, поэтому комбинированный их прием замедляет прогрессию деменции**

Еще одним перспективным направлением можно считать терапию, направленную на снижение уровня гомоцистеина. Согласно научным данным концентрация этого вещества в плазме крови в значительной степени ассоциирована с когнитивной дисфункцией и деменцией [17, 18]. Высокие уровни гомоцистеина, наблюдаемые при деменции, способствуют повреждению васкулярного эндотелия и потенцируют нейротоксические эффекты β-амилоида. С целью снижения концентрации гомоцистеина могут быть использованы витамины группы В. В клинических исследованиях комбинация витамина В<sub>6</sub> в дозе 25 мг в сутки с витамином В<sub>12</sub> в дозе 1 мг в сутки и фолиевой кислотой по 5 мг в сутки показала себя лучше по сравнению с плацебо в замедлении прогрессирования когнитивной дисфункции [19].

Для лечения деменции при БА используют также NMDA-антагонисты, их единственный представитель – мемантин. Его положительные эффекты относительно деменции связаны с угнетением глутаматной и кальций-опосредованной нейротоксичности посредством препятствования притоку кальция в нейрон.

Исследования с участием мемантина демонстрируют его относительную эффективность в поддержании достаточного уровня когнитивного функционирования, оцененного по ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale), в сравнении с плацебо [20, 21] при 28-недельном курсе терапии. Однако существует мало данных относительно действенности мемантина при его длительном применении. Из побочных эффектов этого вида терапии следует отметить высокий риск возникновения легкой спутанности сознания и головной боли. Согласно результатам исследований эти побочные эффекты возникают соответственно в 4 и 2 раза чаще, чем у лиц, не принимавших мемантин [22].

Интересно, что симптомы со стороны желудочно-кишечной системы при приеме этого препарата возникали сравнительно редко, что может быть использовано для «перекрытия» побочных эффектов со стороны пищевого канала у донепезила.

**Монотерапия мемантином часто приводит к легкой спутанности сознания и головной боли. Благоприятен совместный прием мемантина и донепезила, поскольку за счет механизма «перекрытия» сравнительно редко возникают негативные симптомы со стороны желудочно-кишечной системы**

Высокая распространенность смешанных форм деменции говорит о необходимости комплексного подхода в лечении этого расстройства. В связи с этим необходимо назначение тех препаратов, которые способны оказывать системное действие на метаболические процессы организма. Так, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины), кроме своего основного действия

относительно метаболизма холестерина, могут оказывать влияние на химические реакции с участием APP, ингибируя, таким образом, избыточное образование β-амилоида, играющего главную роль в патогенезе БА.

**Таблица 4.** Нехолинергические подходы к лечению деменции при болезни Альцгеймера (модификация L.S. Schneider, 2005) [23]

Препарат	Действие
Витамины B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , фолаты	Снижение уровня гомоцистеина оказывает нейропротекторный эффект и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний
Витамин E	Нейропротекторный антиоксидантный эффект
Эстрогены	Обладают нейротрофическими характеристиками, оказывают влияние на фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), повышают уровень ацетилхолина. Их эффективность при болезни Альцгеймера находится под сомнением
Нестероидные противовоспалительные препараты	Противовоспалительные механизмы могут оказывать нейропротекторное действие. Этот вид терапии находится в стадии разработки
Статины	Ингибируют продукцию холестерина, оказывают влияние на синтез трансмембранного белка – предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP)
Мемантин	Антагонист глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов (антагонист NMDA рецепторов). Антиглутаматные эффекты этого препарата способствуют снижению кальций-индуцированной нейротоксичности

Результаты многих исследований указывают на прямую связь между приемом статинов и снижением риска деменции, однако доказательств относительно их эффективности уже при развившейся болезни существует мало (табл. 4).

На сегодняшний день наиболее разработанным методом лечения БА и смешанной деменции является терапия, направленная на восполнение холинергического дефицита. Известно, что в патогенезе БА основную роль играет нарушение холинергической системы: основой применения ингибиторов холинэстеразы является холинергическая гипотеза, согласно которой когнитивные, поведенческие и функциональные расстройства при болезни Альцгеймера и некоторых других формах деменции объясняются гибелью холинергических нейронов, сконцентрированных в базальном ядре Мейнerta, и снижением активности холинергических систем в мозге. Холинергическая гипотеза в настоящее время подтверждается целым рядом патоморфологических, гистохимических, нейровизуализационных и экспериментальных данных [29].

**Ингибиторы холинэстеразы (донепезил) являются единственным классом холиномиметиков, демонстрирующих существенную эффективность и одобренных FDA в терапии деменции**

Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) являются единственным классом холиномиметиков, демонстрирующих существенную эффективность и одобренных FDA в терапии деменции. Клиническое применение препаратов этой группы было начато более 25 лет назад с внутривенного введения физостигмина. Сейчас для терапии БА доступны

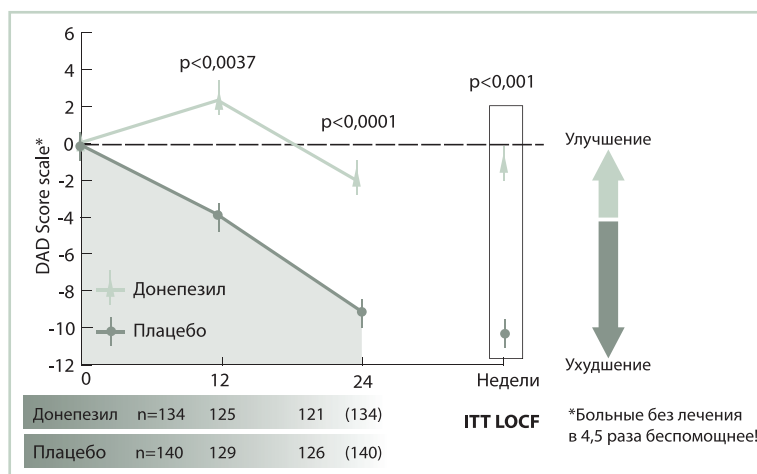
**Таблица 5.** Механизм действия и фармакокинетика ингибиторов холинэстеразы (О.С. Левин, 2009) [29]

Препарат	Механизм действия	T <sub>1/2</sub> в плазме, ч	Метаболизм	Элиминация
Галантамин	Обратимая ингибция АХЭ Алlostерическая модуляция никотинового рецептора	4–6	Печеночная система CYP 450 (CYP3A, 2D6)	Печень, почки
Ривастигмин	Обратимая ингибция АХЭ (G1-изоформы) и БХЭ	1–2	Не подвергается трансформации	Почки
Донепезил	Обратимая ингибция АХЭ	70	Печеночная система CYP 450, глюкуронидаза	Печень

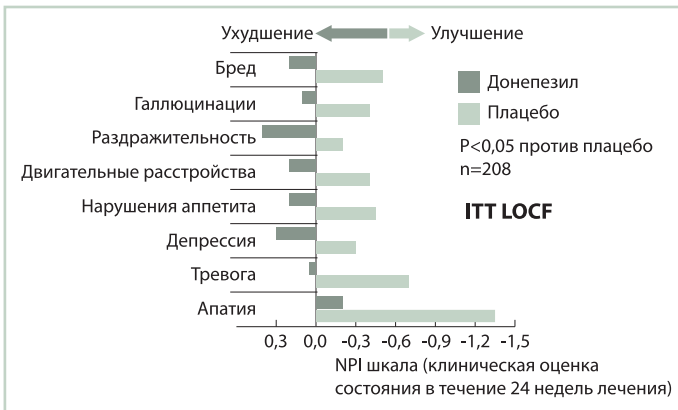
такие препараты с доказанной эффективностью, как донепезил, ривастигмин и галантамин (табл. 5).

Ниже представлены клинические эффекты ИХЭ при деменции (по M. Farlow, J. Cummings, 2007, с изменениями).

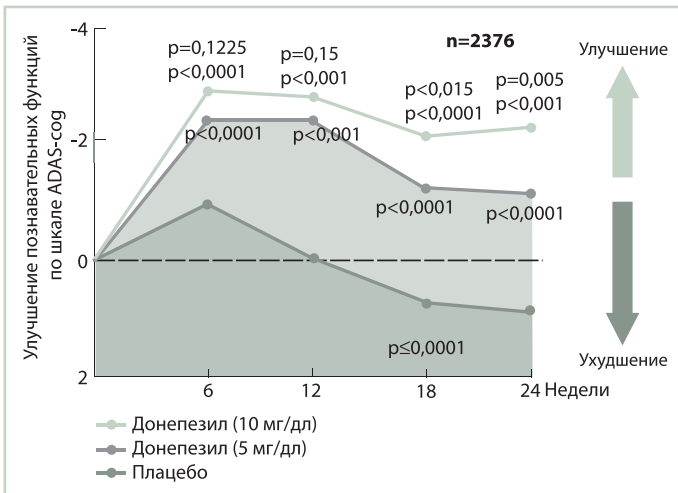
1. Улучшение, стабилизация или замедление прогрессирования когнитивных нарушений (по данным ADAS-Cog и MMSE) в соответствии с данными контролируемых 6-месячных исследований.
2. Долгосрочная стабилизация на ранее достигнутом уровне и замедление прогрессирования когнитивного и функционального снижения (по сравнению с ожидаемым уровнем ухудшения у нелеченных больных) по данным открытых 3–5-летних исследований.
3. Улучшение общего функционирования примерно у 1/3 больных; стабилизация или улучшение у 2/3 больных по данным 6-месячных исследований.
4. Предупреждение утраты функциональных навыков и замедление скорости утраты базисной и инструментальной повседневной активности по данным 6–12-месячных исследований.
5. Коррекция имеющихся поведенческих нарушений и снижение риска появления новых поведенческих нарушений.



**Рис. 3.** Донепезил достоверно замедляет прогрессирование ухудшения показателей повседневной деятельности у больных деменцией (B. Winblad et al., 2006)



**Рис. 4.** Редукция симптомов нарушения поведения у больных с деменцией, получающих терапию донепезилом (B. Winblad et al., 2006)



**Рис. 5.** Достоверное улучшение познавательной деятельности и повседневной активности у пациентов, получающих терапию донепезилом не менее 6 месяцев (С.Г. Готье, 2008) [30]

6. Снижение потребности в нейролептиках и других психотропных средствах.
7. Снижение нагрузки по уходу.
8. Откладывание момента госпитализации в учреждение по уходу.
9. Фармакоэкономическая эффективность.

Наилучшие результаты согласно результатам клинических исследований относительно замедления прогрессирования деменции при БА уже несколько лет подряд демонстрирует такой ИХЭ, как донепезил. Этот препарат имеет высокую биодоступность при пероральном применении, его можно принимать независимо от приема пищи, обладает длительным периодом полувыведения, что позволяет назначать его один раз в сутки.

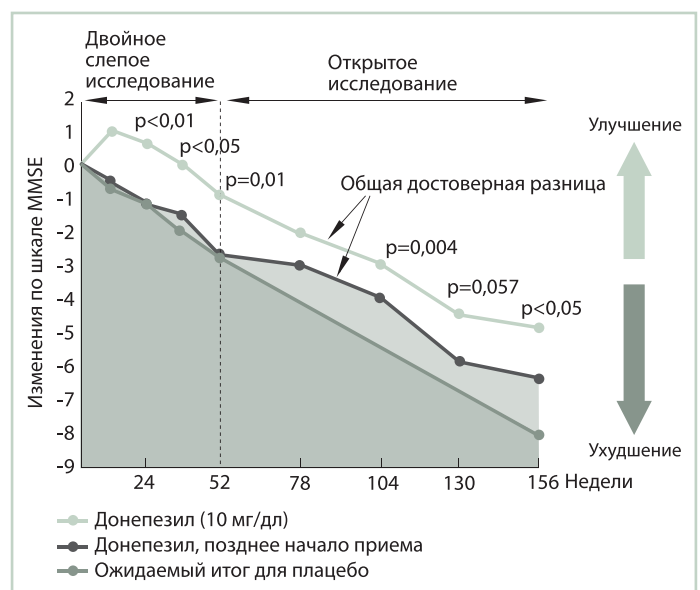
Донепезил (Алзепил) принимается вечером, перед сном. В начале терапии Алзепил назначается в дозе 5 мг один раз в сутки в течение первого месяца лечения; далее – 10 мг в сутки. Алзепил применяется столько времени, сколько наблюдается терапевтический эффект; он не влияет на метаболизм большинст-

ва препаратов, назначаемых в пожилом возрасте; доступен по цене большинству пациентов.

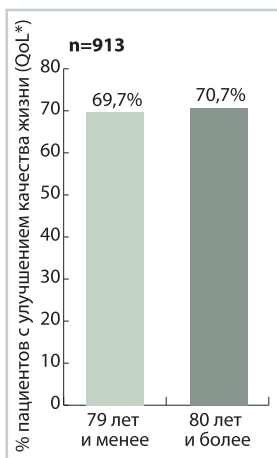
В двух плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что пациенты с БА, принимавшие донепезил в течение года, имели значительно лучшие показатели когнитивных и исполнительных функций по сравнению с плацебо [24, 25]. В третьем рандомизированном контролируемом исследовании проводилось сравнение частоты когнитивных нарушений среди пациентов, принимавших донепезил, и тех, кто не получал терапии. Когнитивные нарушения, оцененные по количеству набранных баллов по MMSE, были значительно ниже в группе донепезила, чем в группе контроля [26] (рис. 3, 4).

**Донепезил (Алзепил) эффективен как в отношении деменции при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции, благодаря чему уменьшается необходимость в назначении большого количества препаратов пациентам со смешанными формами деменции**

Одной из особенностей этого препарата является его эффективность как в отношении деменции при БА, так и при сосудистой деменции. Если учесть широкую распространенность смешанных форм деменции с нейродегенеративным и сосудистым компонентом, прием донепезила может уменьшить необходимость приема большого количества препаратов. Так, результаты исследования, в котором принимали участие пациенты с сосудистой деменцией, продемонстрировали улучшение по шкале VADAS-cog в группе донепезила после 24-недельного курса терапии по сравнению с базовым периодом (-1,556; 95% ДИ -1,98 до -0,33). Кроме того, даже при наличии выраженной гиппокампальной атрофии у пациентов, принимавших донепезил по 5 мг в сутки, не наблюдалось значительных ухудшений в когнитивной сфере (рис. 5, 6) [27, 30].



**Рис. 6.** Донепезил достоверно замедляет прогрессирование ухудшения показателей повседневной и познавательной деятельности у больных деменцией (С.Г. Готье, 2008) [30]



**Рис. 7.** Улучшение качества жизни у пациентов различных возрастных групп при терапии донепезилом (H. Hampel et al., 2008) [28]  
Примечание: \*Через 3 месяца непрерывного приема донепезила

улучшает качество жизни пациентов с деменцией в разных возрастных группах (рис. 7) [28].

В итоге правильно и своевременно назначенная терапия позволяет более длительно поддерживать бытовую независимость больного и отсрочить момент наступления его беспомощности, развитие поздних поведенческих нарушений, госпитализацию в психиатрические учреждения, а также снизить нагрузку на родственников и социальные службы по уходу за больным.

## Литература

1. Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohort. *Neurologic Diseases in Elderly Research Group // Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – P. 4–9.
2. Nordlund A., Rolstad S., Hellstrom P. et al. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition // *J. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 1485–1490.
3. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 245. – P. 183–194.
4. The National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association. Criteria for Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer’s Disease, June 11, 2010.
5. Tanzi R.E., Bertram L. Twenty years of the Alzheimer’s disease amyloid hypothesis: A genetic perspective // *Cell.* – 2005. – Vol. 120. – P. 545–555.
6. Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M. et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer’s disease // *Nature.* – Vol. 349. – P. 704–706.
7. Perry E.K., Walker M., Grace J., Perry R.H. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? // *Trends in Neuroscience.* – 1999. – Vol. 22. – P. 273–280.
8. Postle B.R., Corkin S., Growdon J.H. Intact implicit memory for novel patterns in Alzheimer’s disease // *Learning and Memory.* – 1996. – Vol. 3. – P. 305–312.
9. Perry E.K., Smith C.J., Court J.A., Perry R.H. Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types // *J. of Neural Transmission – Parkinson’s disease and Dementia Section.* – 1990. – Vol. 2. – P. 149–158.

**Алзепил производится венгерской компанией Эгис. Сочетание европейского качества и ценовой доступности позволяет назначать Алзепил широкому кругу пациентов с деменцией на длительный период**

Таким образом, базисная терапия деменции препаратами ИХЭ, в первую очередь – донепезилом, направлена на предупреждение дальнейшего повреждения мозга и обеспечивает длительную стабилизацию (по меньшей мере, замедление снижения психических функций) в условиях прогрессирующего патологического процесса. Конечным пунктом оценки эффективности терапии является качество жизни пациента. По данным H. Hampel (2008) донепезил значительно

10. Esiri M.M., Chance S.A. Vulnerability to Alzheimer’s pathology in neocortex: the role of plasticity and columnar organization // *J. Alzheimer’s Dis.* – 2006. – Vol. 9. – P. 78–89.
11. Rocca W.A., Hofman A., Brayne C. et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group // *Annals of Neurology.* – 1991. – Vol. 30. – P. 817–824.
12. Jacoby R., Oppenheimer C. *Psychiatry in the Elderly.* – Oxford: Oxford University Press, 1991. – 689 p.
13. Jorm A.F. History of depression as a risk factor for dementia: A meta-analysis // *Neurology.* – 2001. – Vol. 35. – P. 776–781.
14. Caracciolo B., Backman L., Monastero R. The symptom of low mood in the prodromal stage of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study of a community dwelling elderly population // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* – Published online on February, 2011, DOI: 10.1136/jnnp.2010.225003.
15. Sano M., Ernesto C., Thomas R.G. et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer’s disease. The Alzheimer’s Disease Cooperative Study // *New England J. of Medicine.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1216–1222.
16. Klatt E.T., Scharre D.W., Nagaraja H.N. Combination Therapy of Donepezil and Vitamin E in Alzheimer Disease // *Alzheimer’s Disease and Associated Disorders.* – 2003. – Vol. 17. – P. 113–116.
17. Lehmann M., Gottfries C.G., Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* – 1999. – Vol. 10. – P. 12–20.
18. Seshardi S., Beiser A., Selhub J. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease // *New England J. of Medicine.* – 2002. – Vol. 346. – P. 476–483.
19. Aisen P.S., Egelko S., Andrews H. et al. A pilot study of vitamins to lower plasma homocysteine levels in Alzheimer’s disease // *Am. J. of Geriatric Psychiatry.* – 2003. – Vol. 11. – P. 246–249.
20. Wilcock G., Mobius H.J., Stoffler A.A. double-blind, placebo-controlled multicenter study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500) // *Int. Clin. Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 17. – P. 297–305.
21. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1834–1839.
22. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer’s disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 317–324.
23. Schneider L. S. *Dementia / Alistar B., O’Brien J., Ames D.* – London: Hodder Arnold, 2005. – 828 p.
24. Winblad B., Engedal K., Soininen H. et al. Donepezil enhances global function, cognition and activities in daily living compared with placebo in a one-year, double blind trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer’s disease // *Neurology.* – 2001. – Vol. 57. – P. 489–496.
25. Mohs R.C., Doody R.S., Morris J.C. et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients // *Neurology.* – 2001. – Vol. 14. – P. 481–488.
26. Doody R.S., Dunn J.K., Clark C.M. et al. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer’s disease // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* – 2001. – Vol. 12. – P. 295–300.
27. Roman G.C., Salloway S., Black S. et al. Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Donepezil in Vascular Dementia // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 1213–1221.
28. Hampel H. et al. Donepezil in very elderly Alzheimer’s patients. Improvements of cognition and quality of life. Poster session P.4. Annual report, 2008.
29. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.
30. Готье С.Г. Болезнь Альцгеймера: преимущества ранней фармакологической терапии // *Польский неврологический обзор.* – 2008. – Т. 4 (доп. 6).