

Нейрокогнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте

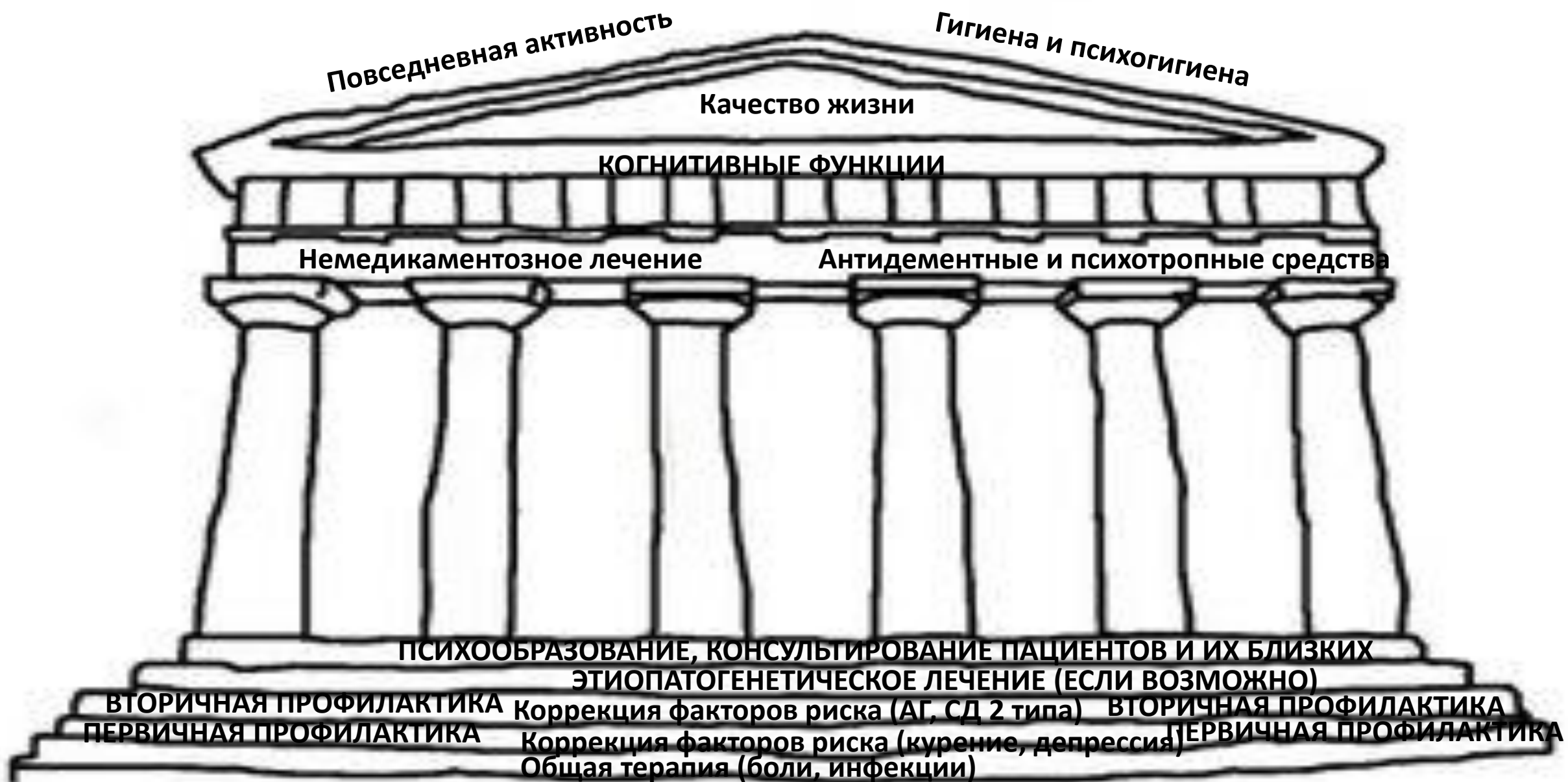
ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Андрющенко Алиса Владимировна, врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор кафедры психическое здоровье и клиническая психиатрия факультета психологии МГУ, руководитель отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга НКИЦ ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»

ЗАДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

- ПРОФИЛАКТИКА
- УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИН ЗАБОЛЕВАНИЯ?
- КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА
- ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И НЕЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ
- МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА

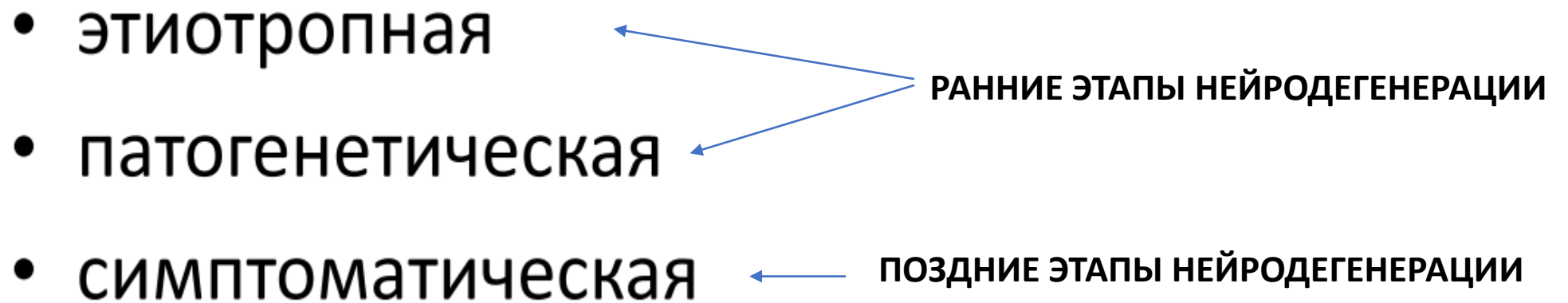
ДОСИМПТОМНЫЙ	ДОДЕМЕНТНЫЙ	ЛЕГКАЯ И УМЕРЕННАЯ ДЕМЕНЦИЯ	ВЫРАЖЕННАЯ И ТЯЖЕЛАЯ ДЕМЕНЦИЯ
коррекция факторов риска	коррекция факторов риска, медикаментозная и немедикаментозная терапия	патогенетическая терапия, медико- социальные методы	медико- социальные методы, симптоматическая медикаментозная терапия



СТРУКТУРА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С НЕЙРОКОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (КР)

- ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КР, ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФАКТОРОВ РИСКА, ОБЩИХ ПРОБЛЕМ (при диагностике необходимо исключить потенциально курабельные заболевания с когнитивными расстройствами).
- ПСИХООБРАЗОВАНИЕ, КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ВСЕСТОРОННЯЯ ПОДДЕРЖКА ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ
- НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИДЕМЕНТНЫХ И ДРУГИХ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ: УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИН ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (ЕСЛИ ВОЗМОЖНО):



- ✓ На ранних (в том числе додементных) и поздних стадиях деменций ведущую роль в формировании клинической картины и прогрессировании заболевания играют разные механизмы

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Коррекция факторов риска деменции. Оценить выраженность потенциально обратимых состояний и факторов риска и по возможности устранить их.

К потенциально обратимым состояниям и корригируемым факторам риска относятся:

- низкая интеллектуальная активность
- депрессия; хронические нарушения сна;
- дефицит витаминов группы В;
- нарушения зрения; нарушения слуха;
- артериальная гипертензия; потребление соли; неадекватный прием АГ препаратов;
- ожирение; нарушения ритма сердца;
- гиперхолестеринемия; гемодинамически значимый стеноз сонных артерий;
- гипергликемия; инсулинорезистентность; сахарный диабет 2 типа; гипотиреоз;
- стресс, курение; гиподинамия;
- прием препаратов, усиливающих когнитивные нарушения.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ^{1,2}

Факторы риска развития БА можно разделить на **модифицируемые** и **немодифицируемые**.

Наиболее сильным фактором риска развития БА является **пожилой и старческий возраст**. Среди других **немодифицируемых факторов риска**:

- семейный анамнез БА, особенно при раннем начале заболевания (до 65 лет), и носительство генетических полиморфизмов, наличие аллеля АПОЕ4
- женский пол
- черепно-мозговые травмы в анамнезе

К **модифицируемым факторам** относятся:

- низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность
- гиподинамия
- курение
- неконтролируемая артериальная гипертензия в среднем и пожилом возрасте
- гиперлипидемия
- гипергомоцистеинемия
- сахарный диабет
- ожирение
- депрессия

1. Budson A.E., Kowall N.W. Handbook of Alzheimer's disease and other dementias. Wiley- Blackwell, 2013; 387 с.

2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2010; 272 с.



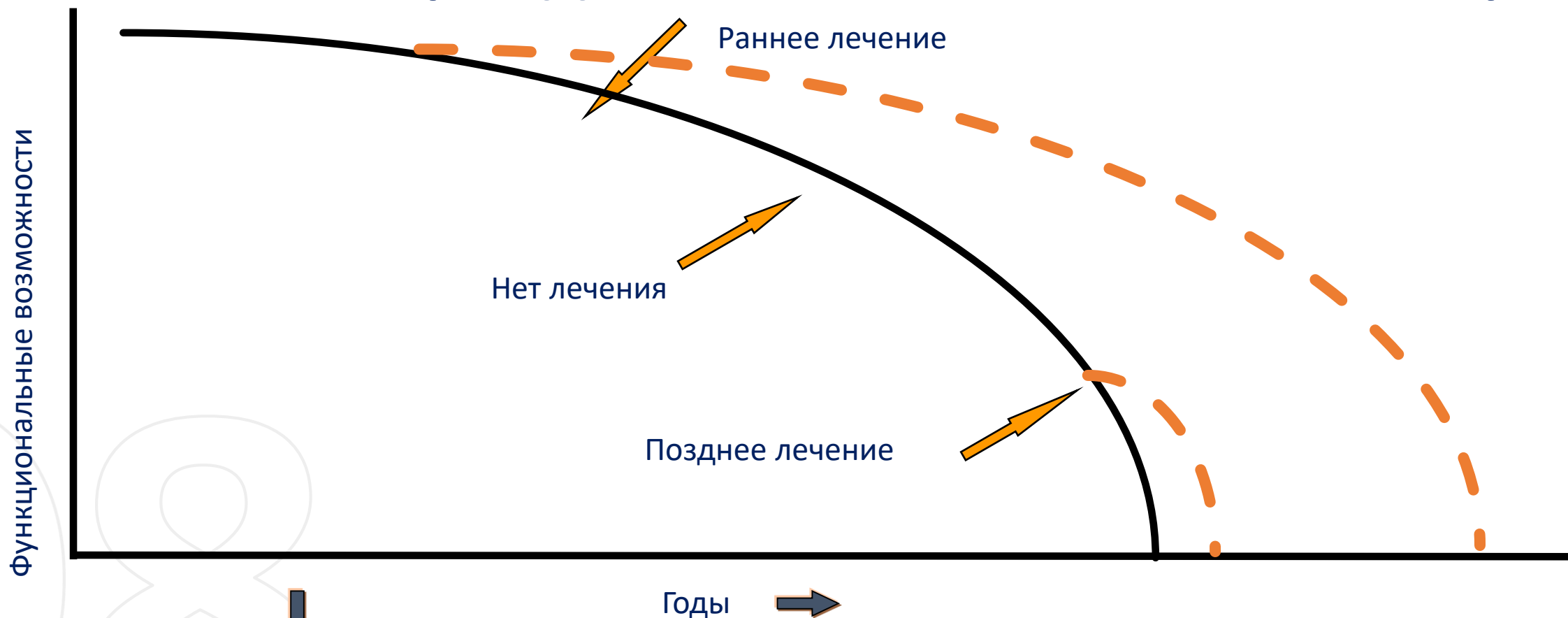
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

1. КОРРЕКЦИИ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА
НАРАСТАНИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
2. СОБЛЮДЕНИЕ ДИЕТЫ
3. СОБЛЮДЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
4. СТИМУЛЯЦИЯ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ (активные
упражнения, поддержание высокого уровня бытовой, социальной и
профессиональной активности)
5. КОРРЕКЦИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ/ ПОЛИПРАГМАЗИИ

+

1. «АНТИДЕМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ» (сосудисто-ноотропные,
модуляторы нейротрансмиттерных систем, новые группы –
моноклональные антитела)

ЭФФЕКТ РАННЕЙ ТЕРАПИИ В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ (ПО ДАННЫМ R. BULLOCK, CAD, 2009)



Цель раннего начала терапии – поддерживать высокий функциональный уровень максимально долго



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

требуют учета когнитивных и некогнитивных психических расстройств



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

РАННИЕ ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОФИЛАКТИКА ДЕМЕНЦИИ

- Отсутствие надежных данных
- Влияние на сосудистые факторы риска (C)
- Эстрогены, НПВС, статины (D)
- Ингибиторы АХЭ, гингко билоба (D)
- Церебролизин (C)

Федеральные клинические рекомендации Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста, 2021

- Новая группа: моноклональные антитела

МИШЕНИ И УРОВНИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ



1. Антиагреганты и вазодилататоры
2. Антигипоксанты и нейрометаболиты
3. Мембранные модуляторы
4. Антиглутаматергические механизмы, антиоксиданты, нейропротекторы
5. Ингибирование ацетилхолинэстеразы, усиление холинергической функции
6. Элиминация β-амилоида, расщепление белка – предшественника амилоида

СОСУДИСТО-НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Механизм действия:

1. Улучшение биоэнергетических процессов головного мозга: увеличение синтеза АТФ и АДФ, утилизации глюкозы усиливают гликолиз и аэробное дыхание, способствуют росту активности аденилатциклазы.
2. Повышение синтеза белка и мембранных фосфолипидов.
3. Повышение синтеза и выделения нейромедиаторов.
4. Улучшение мозгового кровотока и гемореологических показателей.
5. Антиоксидантное действие за счет ингибирования свободнорадикального перекисного окисления, лизосомальных ферментов.
6. Улучшает мозговой кровоток, гемореологию (блокируют агрегацию тромбоцитов, улучшают микроциркуляцию, эластичность эритроцитов).

Клинические эффекты:
активирующие ВПФ,
ноотропные,
мнемотропные
способность к
обучению,
работоспособность и
устойчивость к
вредностям,
переносимость
нагрузок, уменьшение
последствий гипоксии

ОБЩЕМЕДИЦИНСКАЯ, ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА:
ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, УЛУЧШАЮЩИХ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И
ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ, ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ДЕМЕНЦИИ

Разные механизмы действия

- Пр. с вазотропным, вазоактивным действием (ницерголин, винпоцетин и др.).
 - Пр. с нейротрофическим действием (Церебролизин);
 - Пр. с нейрометаболическим действием (препараты *Ginkgo biloba*, пирацетам, Актовегин®, Фенотропил и др.);
 - новая перспективная группа моноклональные антитела
- препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы (холинергические, глутаматергические, моноаминергические и др.), в том числе, усиливающие синтез и выделение ацетилхолина

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭФФЕКТОВ (НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ)

1. АНТИАГРЕГАНТЫ, ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ВАЗОДИЛЯТАТОРЫ, БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Церебральные вазотропные средства

НИЦЕРГОЛИН (СЕРМИОН), ВИНПОЦЕТИН, ЦИННАРИЗИН (СТУГЕРОН), НИМОДИПИН

2. АНТИОКСИДАНТЫ, АНТИГИПОКСАНТЫ, МЕМБРАНОПРОТЕКТОРЫ, СТИМУЛЯТОРЫ НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМА

Нейротрофические, нейрометаболические препараты (активаторы метаболизма мозга)

- ГИДРАЛИЗАТ МОЗГА: ЦЕРЕБРОЛИЗИН, КОРТЕКСИН

- ПРЕПАРАТЫ ГИНКГО БИЛОБА (ТАНАКАН, МЕМОПЛАНТ)

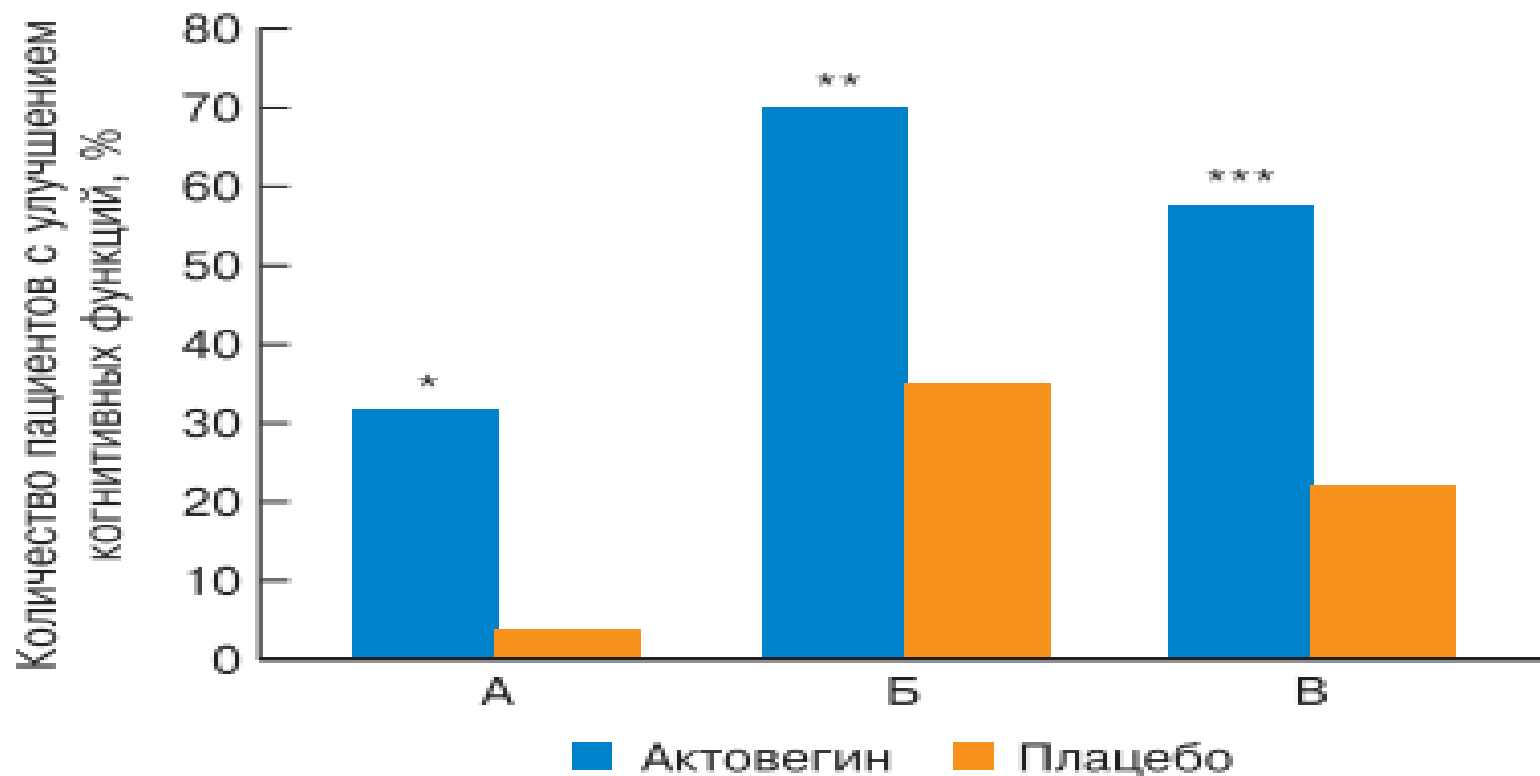
- ПР. ГАМК (ГАМК-ЕРГИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ) : ПИРАЦЕТАМ, АМИНОЛОН, ГАММАЛОН, ПИКАМИЛОН, ПАНТОГАМ (гомопантотеновая кислота)

- АКТОВЕГИН, АЦЕТИЛКАРНИТИН, ПР. ПИРИДОКСИНА (ПИРИДИТОЛ), ПИРИТИНОЛ (ЭНЦЕФАБОЛ), МЕКСИДОЛ, ТОКОФЕРОЛ, ФЕНОТРОПИЛ, ФЕНИБУТ, НООПЕПТ, НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ
- НЕЙРОПЕПТИДЫ (СЕМАКС)
- ПРЕДШЕСТВЕННИКИ АЦЕТИЛХОЛИНА (цитиколин)

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ АЦЕТИЛХОЛИНА (цитиколин, холин альфосцерат)

- **увеличение синтеза и высвобождения ацетилхолина**
- **мембранопротективное действие**
- **ингибирование процессов перекисного окисления липидов**
- **стимуляция синтеза глутатиона**
- **восстановление активности Na^+/K^+ -АТФазы**
- **активация энергетических процессов в нейронах**
- **снижение глутамат-индуцированного апоптоза**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АКТОВЕГИНОМ



Эффективность терапии препаратом Актовегин. А – по данным W.M. Herrmann et al. [26], Б – по данным S. Kanowski et al. [27], В – по данным W.M. Herrmann et al. [28]. * $p < 0,025$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.

ПОЗДНИЕ ЭТАПЫ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ

```
graph TD; A[ПОЗДНИЕ ЭТАПЫ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ:  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ] --> B[КОМПЕНСАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ  
(СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ  
НА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ  
СИСТЕМЫ: ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ,  
ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ, СИСТЕМУ  
ВОЗБУЖДАЮЩИХ АМИНОКИСЛОТ)]; A --> C[НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ/  
НЕЙРОТРОФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ/  
ВАЗОАКТИВНЫЕ]; B --> D[МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА  
ДЕМЕНЦИИ  
(БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА,  
ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ,  
СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ,  
СМЕШАННАЯ ДЕМЕНЦИЯ)]; C --> D;
```

КОМПЕНСАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ
(СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ
НА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ
СИСТЕМЫ: ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ,
ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ, СИСТЕМУ
ВОЗБУЖДАЮЩИХ АМИНОКИСЛОТ)

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ/
НЕЙРОТРОФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ/
ВАЗОАКТИВНЫЕ

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА
ДЕМЕНЦИИ
(БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА,
ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ,
СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ,
СМЕШАННАЯ ДЕМЕНЦИЯ)

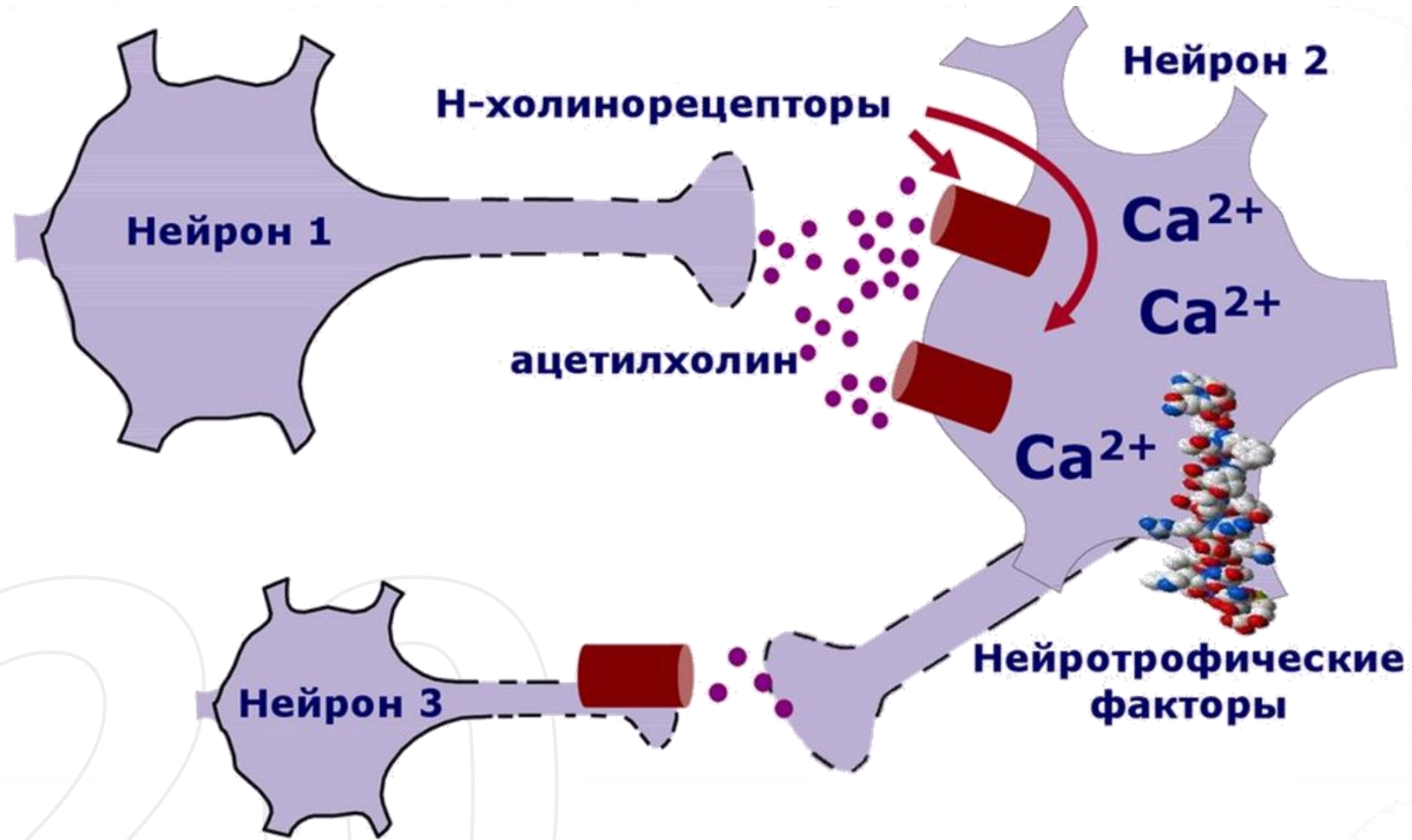
ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ

Легкая деменция	Умеренная деменция	Тяжелая деменция
✓ Улучшение когнитивных функций ✓ Замедление прогрессирования заболевания ✓ Уменьшение поведенческих нарушений ✓ Поддержание бытовой независимости	✓ Улучшение функционирования в быту ✓ Замедление прогрессирования заболевания ✓ Уменьшение поведенческих и психотических нарушений ✓ Улучшение бытовых навыков	✓ Стабилизация состояния ✓ Поддерживание гигиенических навыков ✓ Облегчение ухода за больным ✓ Уменьшение поведенческих и психотических нарушений

АНТИДЕМЕНТНЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ

- ***Средства, действующие на нейромедиаторные системы:***
 - Холинергические (**ривастигмин, галантамин, донепезил**);
 - Глутаматергические (**мемантин**)
 - Норадрен/дофаминергические (пирибедил)
 - Серотонинергические

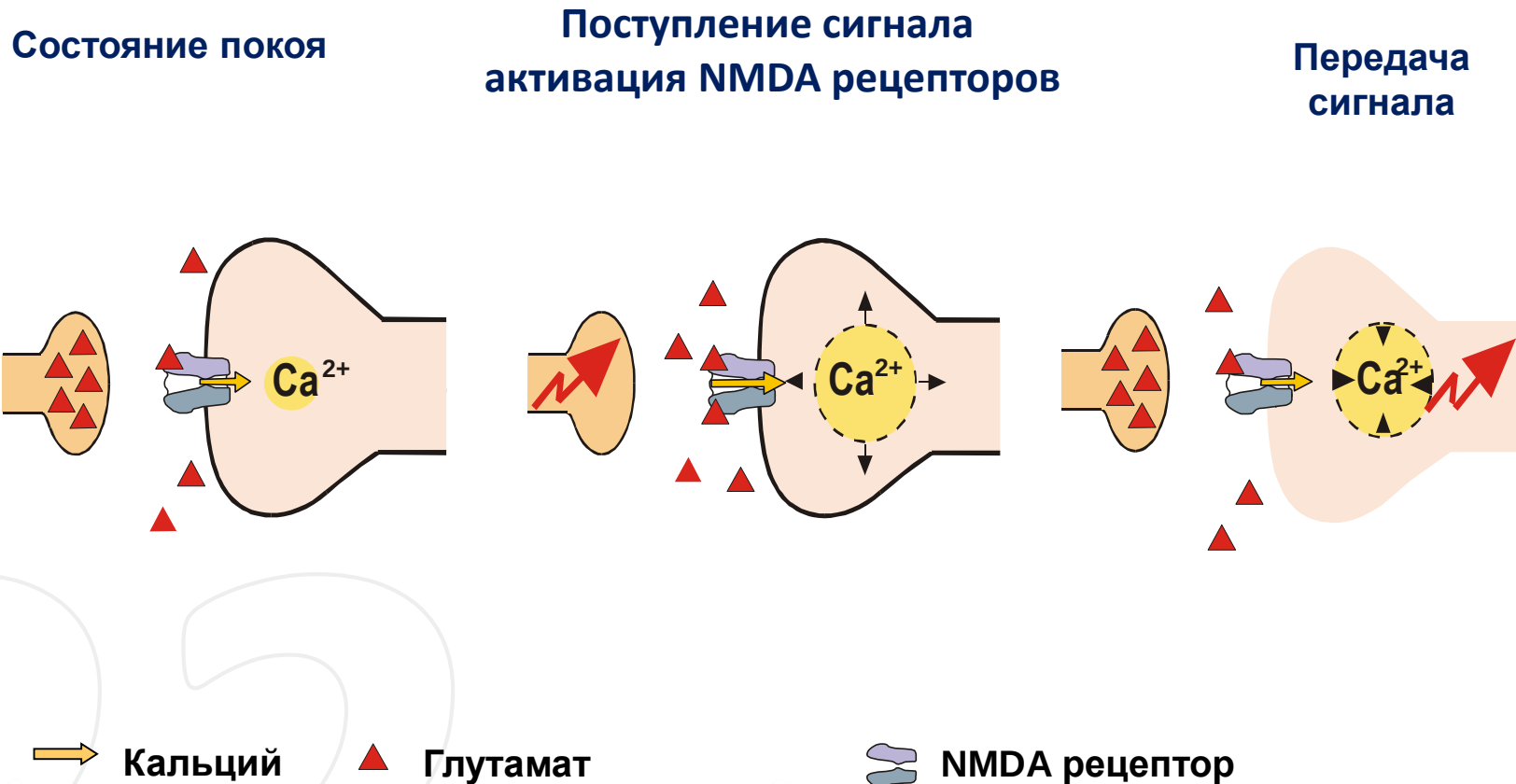
ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ НЕЙРОТРАНСМИССИЯ В НОРМЕ



НАРУШЕНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ



ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ НЕЙРОТРАНСМИССИЯ В НОРМЕ

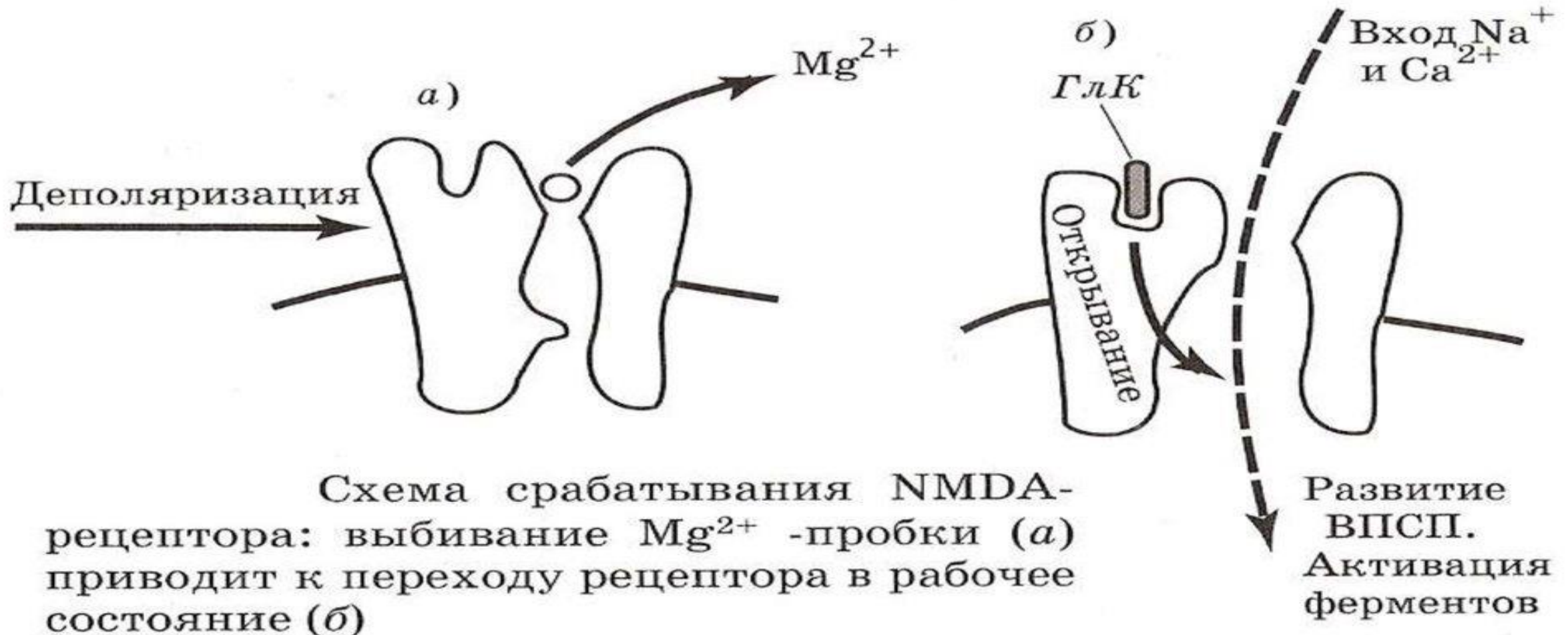


Lipton SA (2006). "Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond". Nat Rev Drug Discov 5 (2):160–170.



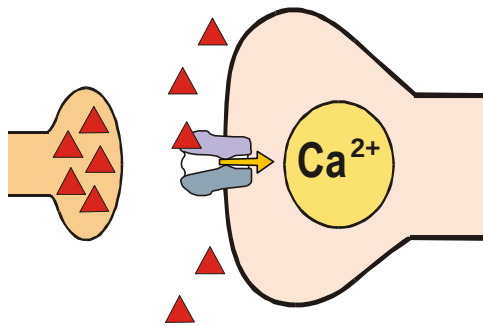
© 2006 M. Lipton

Механизм работы NMDA-рецептора (основа кратковременной памяти)

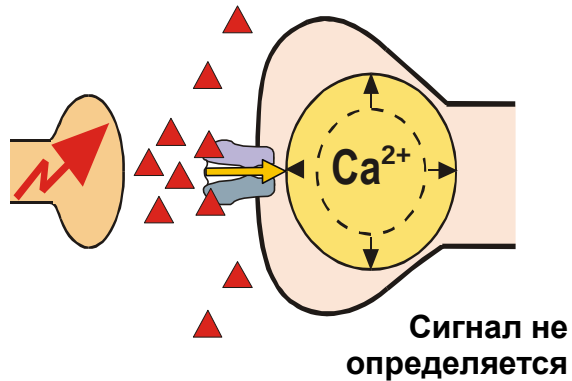


НАРУШЕНИЯ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

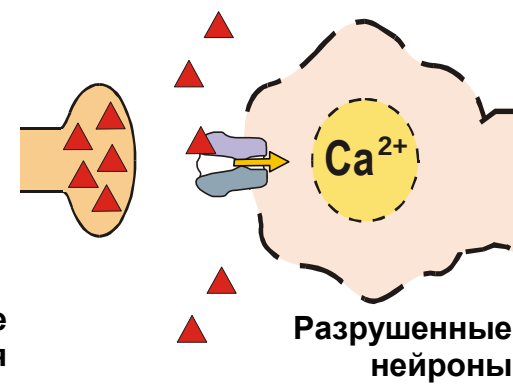
Патологическая
активация NMDA
рецепторов



Начальные симптомы
деменции



Хроническая
нейродегенерация



Кальций



Глутамат



NMDA рецептор

Lipton SA (2006). "Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond". Nat Rev Drug Discov 5 (2):160–170.



© 2006 M. Lipton

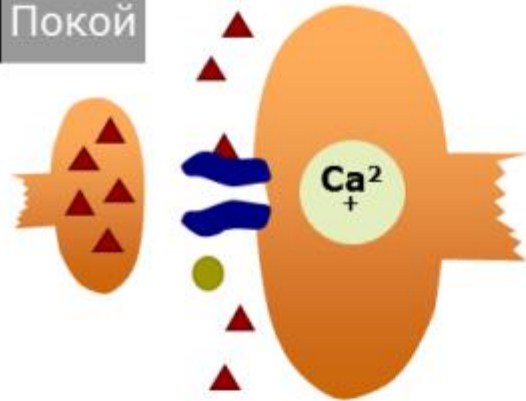
Патологическая активация NMDA-рецептора

Патологическая активация NMDA-рецептора

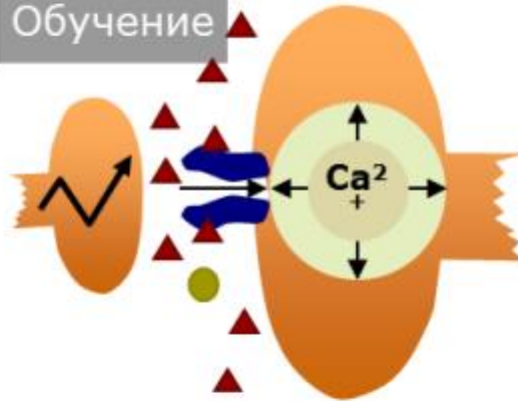
Снижение нейропластичности

Нейродегенерация

Покой

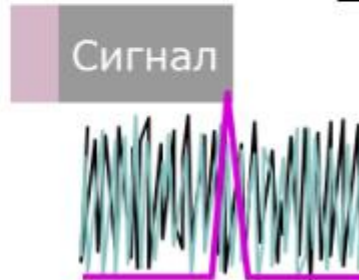


Обучение



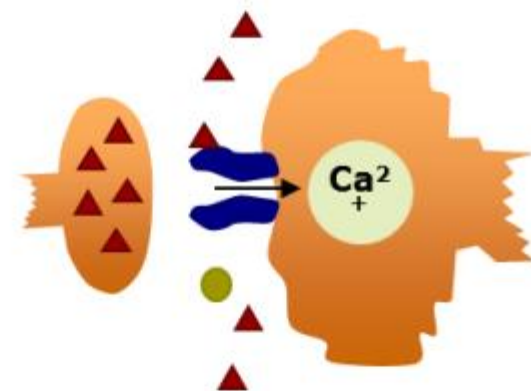
Сигнал не распознан

Сигнал



Шум

Поврежденный нейрон



Сигнал



■ Глутамат
■ Магний

Шум

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕМЕНЦИИ

цель - коррекция когнитивных и некогнитивных расстройств

- ✓ **К первой линии терапии** поведенческих и психических расстройств при деменции относятся **ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ)** и **неконкурентный антагонист глутаматных NMDA-рецепторов мемантин**.
- ✓ **Основной механизм действия ИХЭ:** увеличение содержания ацетилхолина в синапсах головного мозга, выравнивание нейротрансмиттерного дисбаланса.
- ✓ **Терапевтический эффект:** улучшение памяти, других когнитивных функций, уменьшение поведенческих нарушений, зависимости от окружающих, нагрузки на ухаживающих за пациентом лиц.
- ✓ Возможность отсрочить помещение в учреждение по уходу на срок до 2 лет.

Препараты группы ИХЭ

- **Донепезил** – производное пиперидина, селективное антихолинэстеразное средство (ИХЭ), что уменьшает частоту побочных эффектов;
- **Галантамин** – алкалоид фенантреновой группы, селективное конкурентное и обратимое антихолинэстеразное средство (ИХЭ), аллостерический модулятор никотиновых холинергических рецепторов; повышает количество высвобождаемого в синаптическую щель ацетилхолина, усиливает ацетилхолинергическую медиацию;
- **Ривастигмин** – псевдонеобратимый ингибитор нейрональной ацетилхолинэстеразы, селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстераз мозга, избирательно ингибирует АЦХЭ в коре ГМ и гиппокампе.

❖ Эффективность препаратов существенно различается у одного и того же пациента
➡ при неэффективности возможна замена на другой препарат той же группы.

Неконкурентный антагонист глутаматных NMDA-рецепторов мемантин.

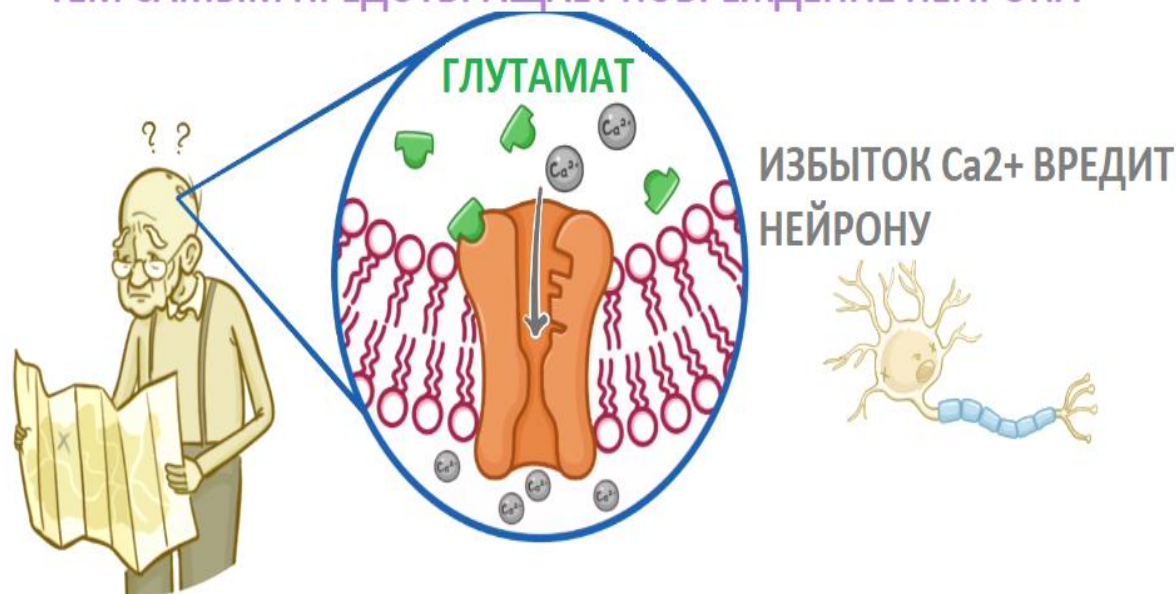
Основной мемантина:

механизм

действия

- в основе действия селективная блокада глутаматных NMDA-рецепторов
- аномальное накопление глутамата в синапсах - постоянная стимуляция NMDA-рецепторов, хроническая деполяризация мембраны, избыточное поступление кальция в клетку
- способствует оптимизации синаптической передачи в глутаматергических синапсах, связывается с магниевым участком, уменьшает повреждающее действие глутамата на нейроны, способствуя их выживаемости

АНТАГОНИСТ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ МЕМАНТИН
ОГРАНИЧИВАЕТ ПРОНИКНОВЕНИЕ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКУ,
ТЕМ САМЫМ ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕЙРОНА



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕМЕНЦИИ

ПРЕПАРАТ (ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА)	НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА	СХЕМА НАРАЩИВАНИЯ ДОЗЫ	СРЕДНЯЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ («ЦЕЛЕВАЯ») ДОЗА	МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА
Ривастигмин (капсулы или раствор для приема внутрь)	1–1,5 мг 2 раза в день	Каждые 4 недели	3 мг 2 раза в день	6 мг 2 раза в день
Ривастигмин (трансдермальная терапевтическая система)	5 см (4,6 мг/сут) 1 раз в день		10 см (9,5 мг/сут) 1 раз в день	15 см (13,3 мг/сут) 1 раз в день
Донепезил (таблетки)	5 мг 1 раз в день		10 мг 1 раз в день	
Галантамин (таблетки)	4 мг 2 раза в день		8 мг 2 раза в день	12 мг 2 раза в день
Галантамин (капсулы)	8 мг утром		16 мг утром	24 мг утром
Мемантин (таблетки)	5 мг утром	Увеличение на 5 мг/сут каждые 7 сут	20 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ИХЭ И МЕМАНТИНА

- Препараты ИХЭ и мемантин **можно назначать одновременно;**
- Воздействуют на **различные фармакологические мишени;**
- По данным мета-анализов **не вступают в межлекарственное взаимодействие**, нет нарастания частоты побочных эффектов по сравнению с монотерапией.
- **Терапевтический эффект:** при комбинированной терапии мемантином и донепезилом - позитивное влияние на когнитивные и **поведенческие нарушения**, агрессию, раздражительность, бредовые расстройства

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ЛЕЧЕНИЕ

- Этиотропной терапии не существует
- Терапия, модифицирующая течение заболевания, в настоящее время пока отсутствует
- Возможно замедлить прогрессию деменции и купировать симптоматику

Задача существующей терапии - максимально продлить период, в течение которого пациент может самостоятельно заботиться о себе

1. Szekely CA et al "Prevention of Alzheimer's disease". Int Rev Psychiatry 2007 19 (6): 693–706.
2. Luchsinger JA, Mayeux R. "Dietary factors and Alzheimer's disease". Lancet Neurol 2004 3 (10): 579–87.
3. Morris MC et al. "Thoughts on B-vitamins and dementia". J. AlzheimersDis. 2006 9 (4): 429–33.
4. Scarmeas N "Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation". Arch. Neurol. 2006 63 (12): 1709–1717



БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ЛЕЧЕНИЕ

• ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ*

ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

ДОНЕПЕЗИЛ
РИВАСИГМИН
ГАЛАНТАМИН

АНТАГОНИСТ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

МЕМАНТИН

• СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

ДИАЗЕПАМ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

КВЕТИАПИН**
РИСПЕРИДОН
ОЛАНЗАПИН

Минимальная длительность патогенетической терапии 6 месяцев

*Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1++)⁴

**Кветиапин – атипичный антипсихотический препарат, не повышающий смертность у пациентов с БА^{1,2}

1. Paleacu D, Barak Y, et al. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. International journal of geriatric psychiatry, 2008, 23(4), 393-400. 2. N. El-Saifi et al. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. J Clin Pharm Ther. 2016 Feb; 41(1):7-18
3. Raina P et al "Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline". Annals of Internal Medicine 2008 148 (5): 379–397.
4. Органические, включая симптоматические, психические расстройства у взрослых. Федеральные клинические рекомендации 2016 /проект РОП/



ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

- Снижая скорость разрушения ацетилхолина (АХ) повышают его концентрацию в мозге и компенсируют потерю АХ вследствие гибели холинергических нейронов ¹
- Зафиксирована эффективность на легкой и умеренной стадиях ²
- **При тяжелой стадии одобрен донепезил в комбинации с мемантином**³
- Самые распространённые нежелательные явления (10-15% пациентов) - тошнота и рвота, реже - спазмы мышц, брадикардия, потеря веса⁴
- Нежелательные явления, связанные с желудочно-кишечным трактом – самая частая причина отказа от терапии⁵

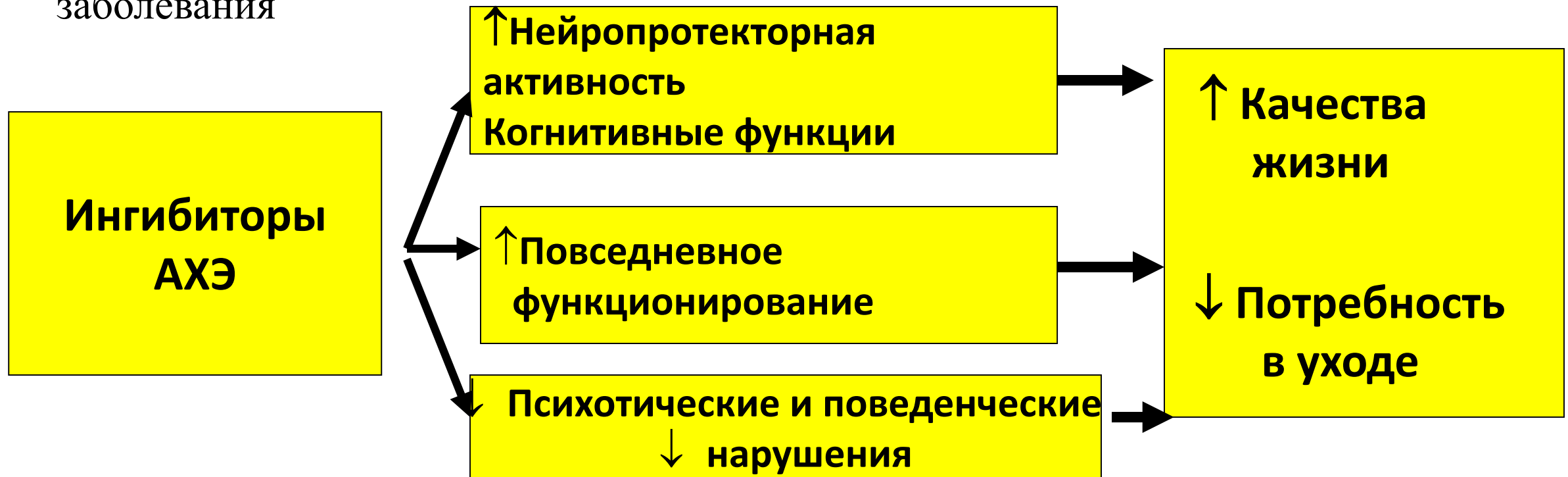
1. Stahl SM (2000). "The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Part 2: illustrating their mechanisms of action". J Clin Psychiatry 61 (11): 813–814. 2. Birks J Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease". Cochrane Database Syst Rev (2006 1):CD005593. 3. NAMZARIC (memantine hydrochloride extended-release and donepezil hydrochloride) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2014. 4. Acetylcholinesterase inhibitors prescribing information: Aricept Prescribing information . Eisai and Pfizer. 5. Umegaki H, Itoh A, Suzuki Y et al (2008) Discontinuation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in geriatric practice. Int Psychogeriatr 20:800–806



ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕМЕНЦИИ

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

- Холинергическая недостаточность развивается в связи с прогрессирующей дегенерацией холинергических нейронов и наблюдается уже на ранних этапах заболевания



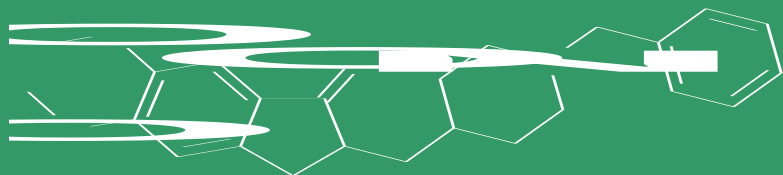
- ✓ важность информирования родственников и ухаживающих лиц о действии ингибиторов холинэстеразы с целью формирования адекватного уровня ожиданий и рационального применения фармакотерапии

Ингибиторы холинэстеразы II поколения



эффективность доказана при таких частых нозологических формах деменции, как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и болезнь Паркинсона

ИНГИБИТОРЫ АХЭ – БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БА И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С КН



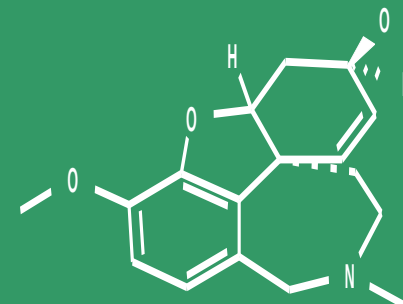
Донепезил

Механизм: обратимый
Ингибирует: **АХЭ**



Ривастигмин

Механизм: псевдообратимый
Ингибирует : **АХЭ и БХЭ**



Галантамин

Механизм: обратимый
Ингибирует: **АХЭ**



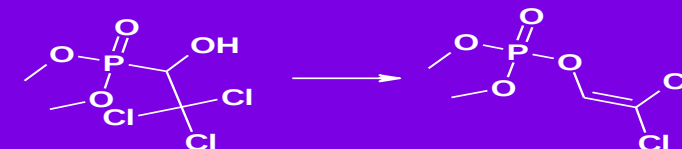
Такрин

Механизм: обратимый
Ингибирует: **АХЭ**



Физостигмин

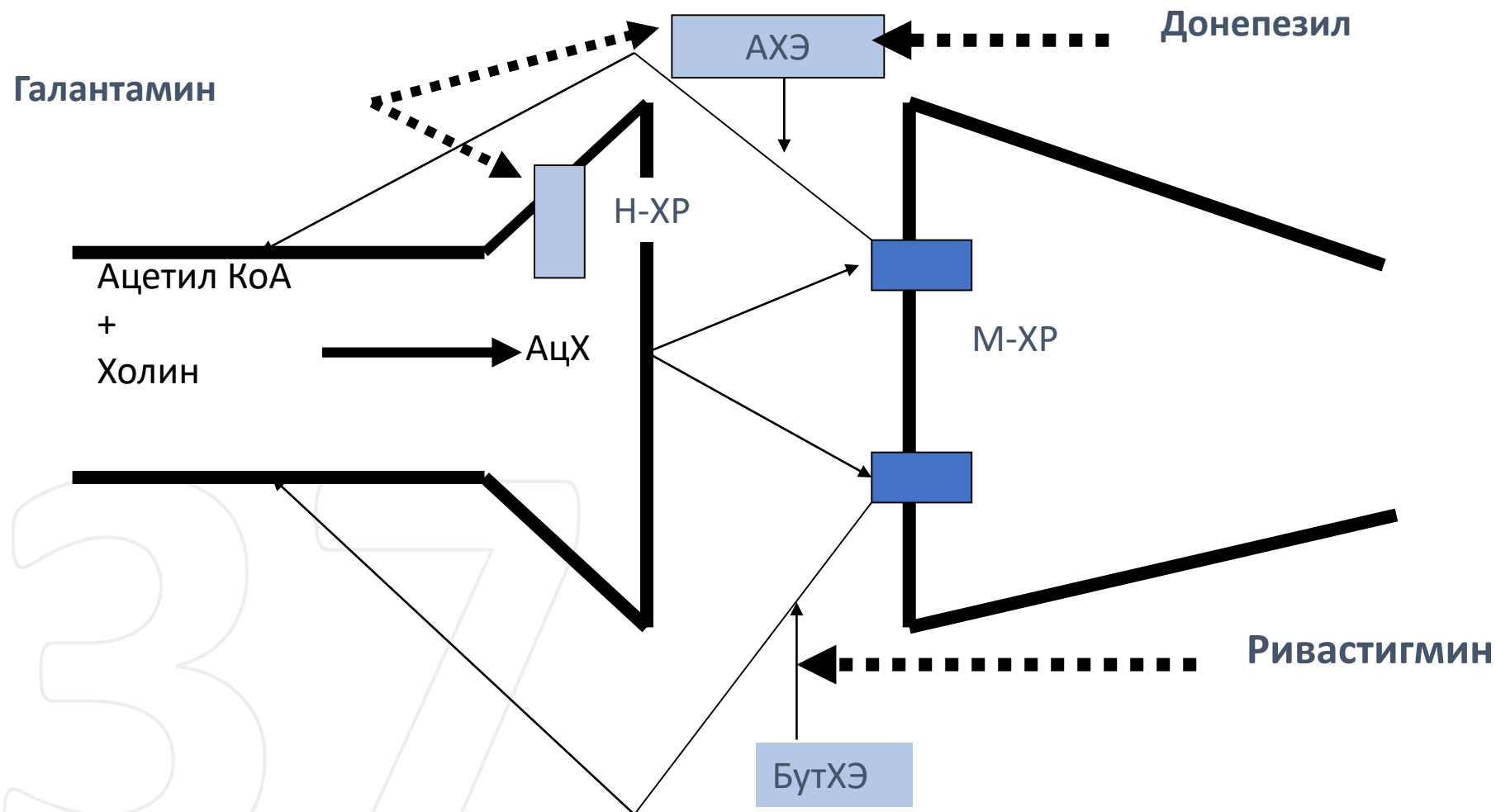
Механизм: псевдообратимый
Ингибирует: **АХЭ и БХЭ**



Метрифонат

Механизм: необратимый
Ингибирует: **АХЭ/БХЭ**

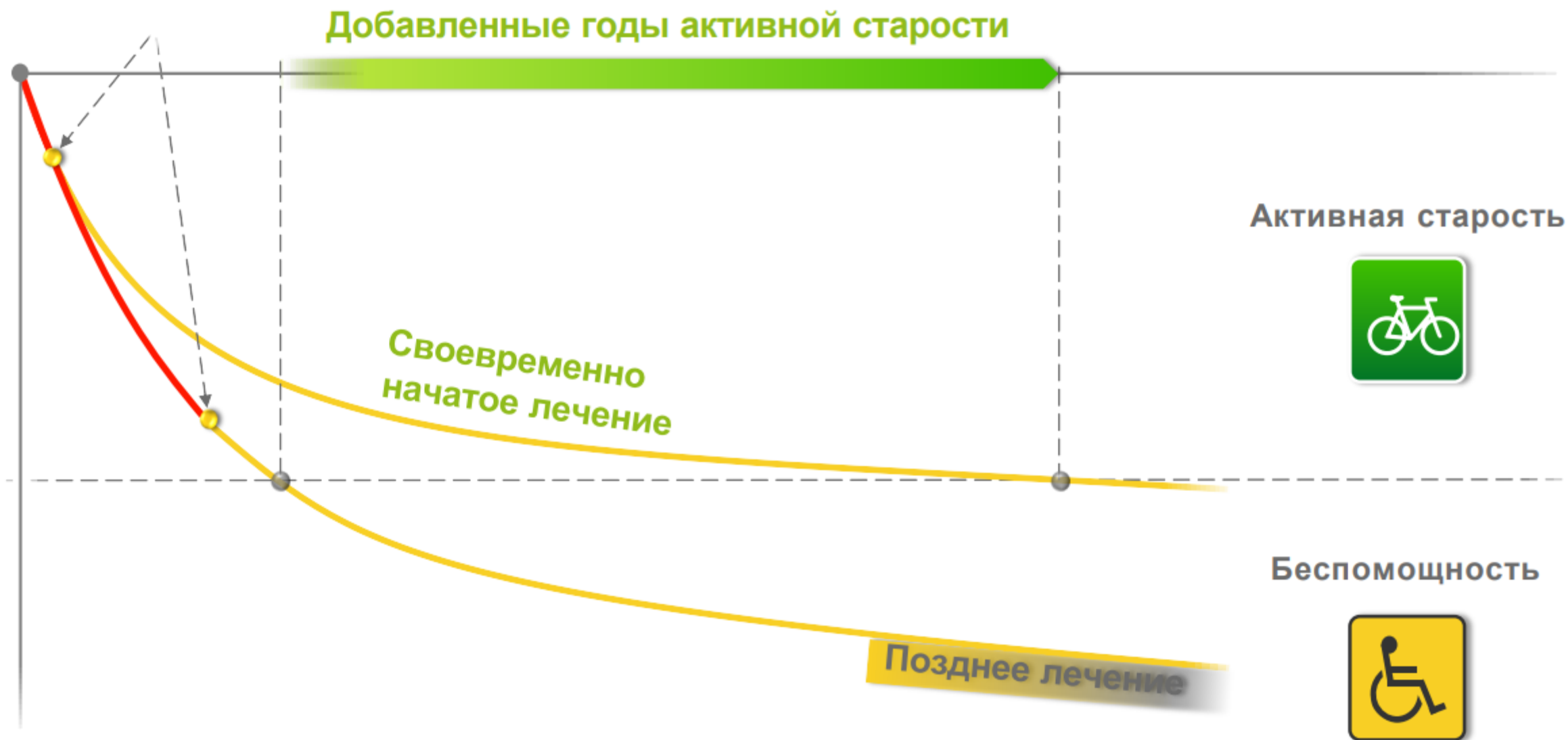
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ



10 принципов применения ИХЭ

1. Ингибиторы холинэстеразы применяются строго по показаниям
 2. Необходимо исключить относительные и абсолютные противопоказания к ИХЭ
 3. Необходимо как можно более раннее назначение ИХЭ после диагностики деменции
- ✓ Установления одного только синдромального диагноза деменции недостаточно для назначения ИХЭ.

Принцип №3



10 принципов применения ИХЭ

4. При применении ИХЭ необходимо медленное титрование дозы
5. Для улучшения переносимости ИХЭ в период титрования возможно применение корректоров
6. Дозу ИХЭ необходимо довести до адекватного уровня
7. В процессе лечения необходима адекватная оценка эффективности препарата

ДОЗА:
ПЕРЕНОСИМОСТЬ,
ТИТРОВАНИЕ,
НАЗНАЧЕНИЕ
КОРРЕКТОРОВ

- ✓ Эффективность ИХЭ: улучшение, стабилизация состояния пациента или замедление темпа прогрессирования. Формальная оценка по данным нейропсихологического тестирования позволяет подтвердить или поставить под сомнение мнение ухаживающих лиц об эффективности проводимой терапии.
- ✓ Контроль эффективности должен проводиться каждые 3-6 месяцев.

Побочные эффекты ИХЭ

- Периферические
 - желудочно-кишечные
 - сердечно-сосудистые
- Центральные

10 принципов применения ИХЭ

8. Формирование адекватного уровня ожиданий у пациента и его родственников
9. Необходимо длительное применение ИХЭ
10. В тех случаях, когда адекватные дозы препарата не оказали необходимого эффекта, следует заменить препарат на другой ИХЭ или средство с иным механизмом действия

ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОНЕПЕЗИЛА

- Улучшение, стабилизация или замедление прогрессирования когнитивных нарушений (оцениваемых с помощью ADAS-Cog и MMSE) по данным контролируемых 6-месячных исследований
- Избирательное влияние на когнитивный дефицит, связанный с лобной дисфункцией
- Долгосрочная стабилизация на ранее достигнутом уровне и замедление прогрессирования когнитивного и функционального снижения (по сравнению с ожидаемым уровнем ухудшения у нелеченых больных) по данным открытых 3–5-летних исследований
- Улучшение повседневной активности примерно у трети больных и стабилизация или улучшение у 2/3 больных по данным 6-месячных исследований
- Предупреждение утраты функциональных навыков и замедление скорости утраты базисной и инструментальной повседневной активности по данным 6–12-месячных исследований
- Коррекция имеющихся поведенческих и психотических нарушений и снижение риска появления новых поведенческих нарушений
- Снижение потребности в нейролептиках и других психотропных средствах
- Снижение нагрузки по уходу для родственников и ухаживающих лиц
- Откладывание момента госпитализации в психиатрические учреждения



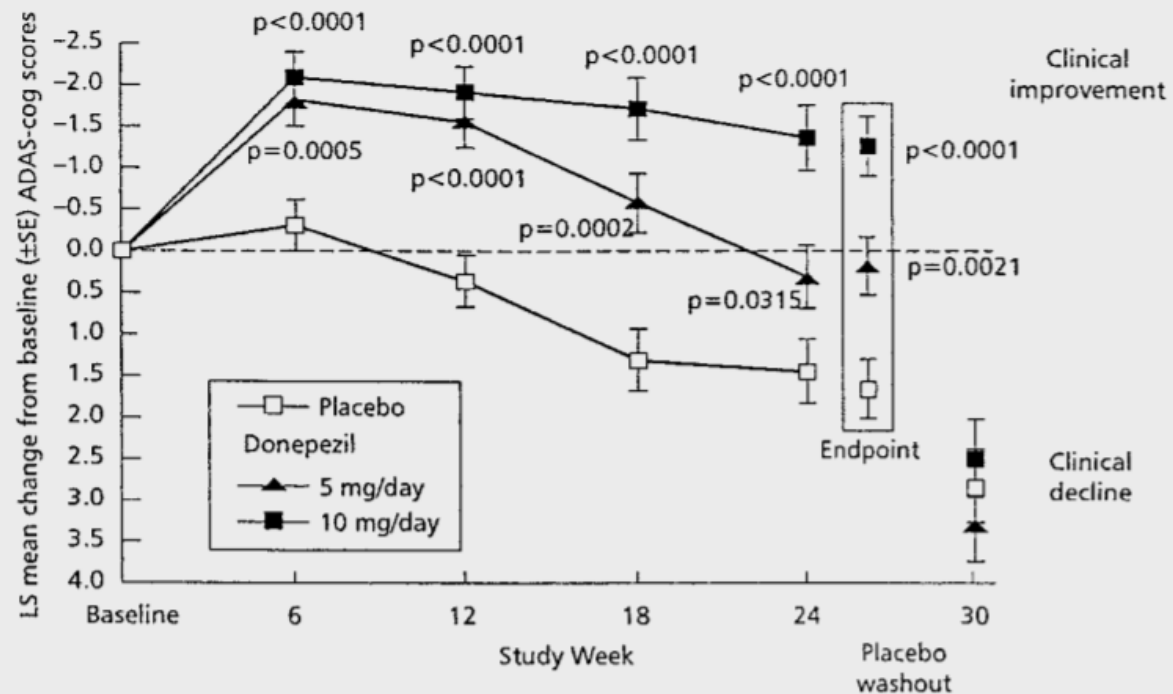
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДОНЕПЕЗИЛА



1. Деменции /Х. Ферстл, А.Мелике, К. Вайхель; пер. с нем. Под ред. О.С. Левина – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012, 112С. 2. Popa RV, Pereira EF, Lopes C, Maelicke A, Albuquerque EX The N-butylcarbamate derivative of galantamine acts as an allosteric potentiating ligand on $\alpha 7$ nicotinic receptors in hippocampal neurons: clinical implications for treatment of Alzheimer's disease. J. Mol. Neurosci. 2006; 30:227–232. 3. Di Angelantonio S, Bernardi G, Mercuri NB Donepezil modulates nicotinic receptors of substantia nigra dopaminergic neurones. Br. J. Pharmacol. 2004;141:644–652.



ВЛИЯНИЕ ДОНЕПЕЗИЛА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ



Динамика баллов оценки по когнитивной подшкале Шкалы оценки болезни Альцгеймера по неделям лечения на донепезиле 5 и 10 мг.

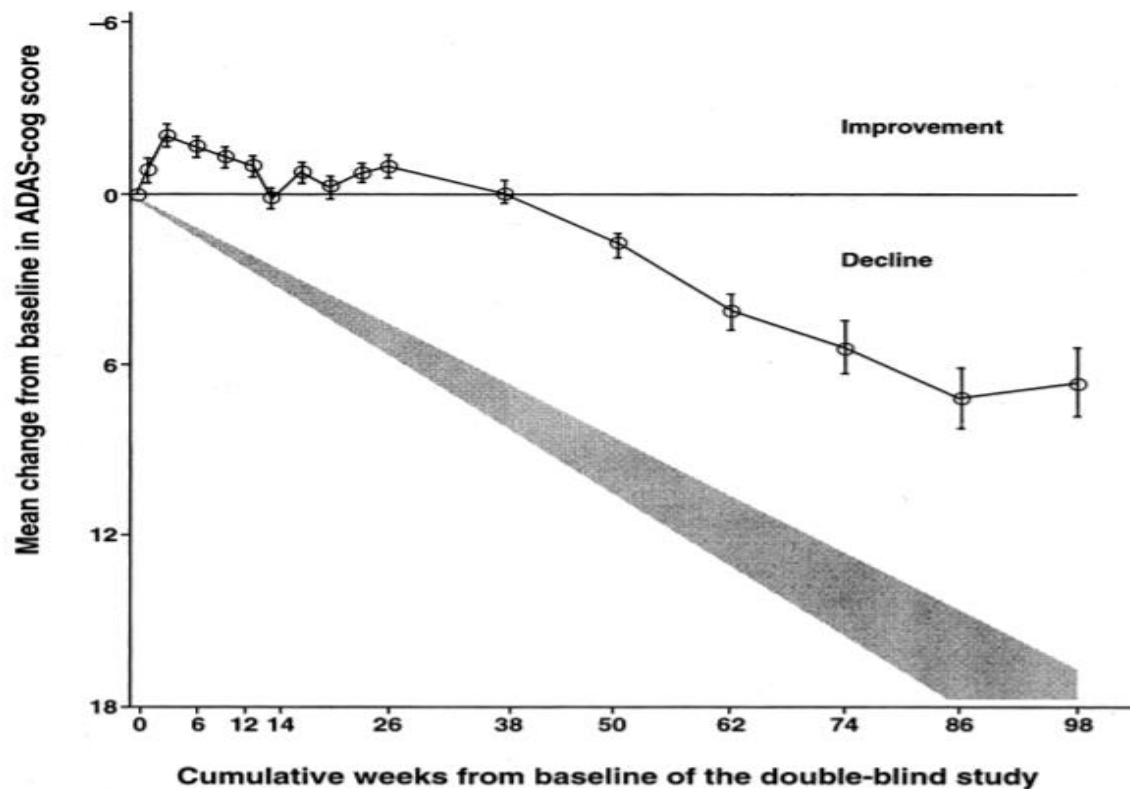
Назначение Донепезила в дозе 5 мг пациентам с БА **значительно замедлило отрицательную динамику** по шкале ADAS-cog по сравнению с плацебо, а в дозе 10 мг отмечена положительная динамика по указанной шкале.

ADAS-cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale – Когнитивная подшкала Шкалы оценки болезни Альцгеймера.

Динамика баллов оценки по шкале ADAS-cog по неделям лечения.

Пунктирная линия представляет уровень отсутствия изменения баллов по шкале ADAS-cog от недели 0 до недели 30.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОНЕПЕЗИЛА



Долгосрочная динамика баллов оценки по когнитивной подшкале Шкалы оценки болезни Альцгеймера по неделям лечения на донепезиле.

На фоне применения Донепезила у пациентов со средне-тяжелой БА отмечалась меньшая скорость снижения когнитивной функции в сравнение с нелечеными пациентами.

ADAS-cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale – Когнитивная подшкала Шкалы оценки болезни Альцгеймера.

Закрашенный сегмент демонстрирует среднюю естественную отрицательную динамику когнитивной функции у нелеченных пациентов со средне-тяжелой БА (Stern et al. 1994)

МЕМАНТИН

- Ингибирует гиперактивацию NMDA-рецепторов глутаматом¹
- Ослабляет хроническую эксайтотоксичность и замедляет апоптоз¹
- Оказывает нейропротективное действие¹
- Эффективен как монотерапия при болезни Альцгеймера на умеренной и тяжелой стадиях^{2,5}
- Увеличивает эффективность ИАХЭ при комбинированном использовании на умеренной и тяжелой стадиях⁴
- Нежелательные явления – головокружение, головная боль, спутанность, утомляемость²

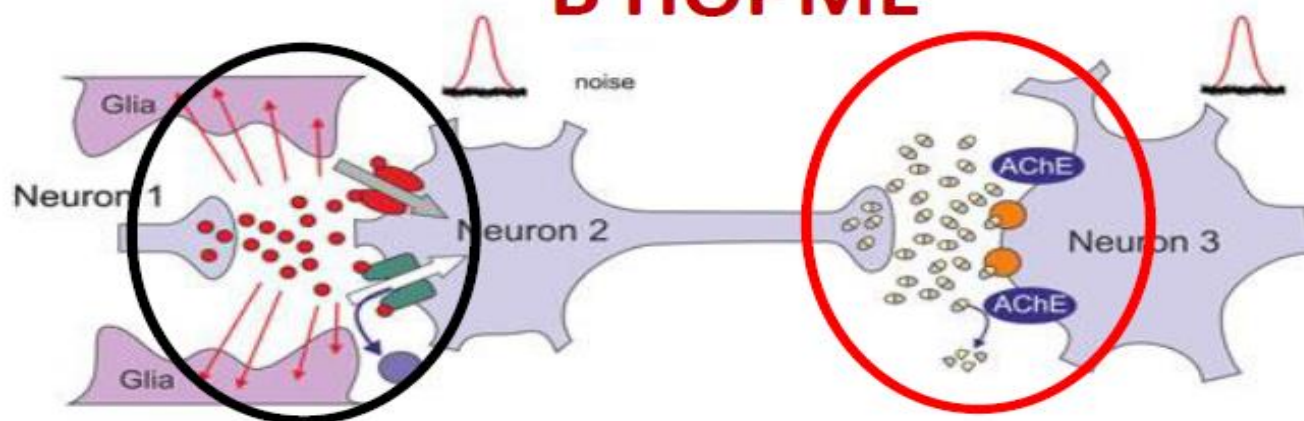
ИАХЭ – ингибитор ацетилхолинэстеразы

1. Lipton SA (2006). "Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond". Nat Rev Drug Discov 2006 5 (2):160–170. 2. Areosa Sastre A, McShane R, Sherriff F. "Memantine for dementia". Cochrane Database Syst Rev 2004 (4): CD003154. 3. Raina P et al. "Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for ac clinical practice guideline". Annals of Internal Medicine 2008 148 (5): 379–397. 4. Francis PT, et al. Rationale for combining glutamatergic and cholinergic approaches in the symptomatic treatment of Alzheimer's. Expert Rev Neurother. 2012 Nov; 12(11):1351-65. 5. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease Technology appraisal guidance, NICE 2018



ВЗАИМОСВЯЗЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ

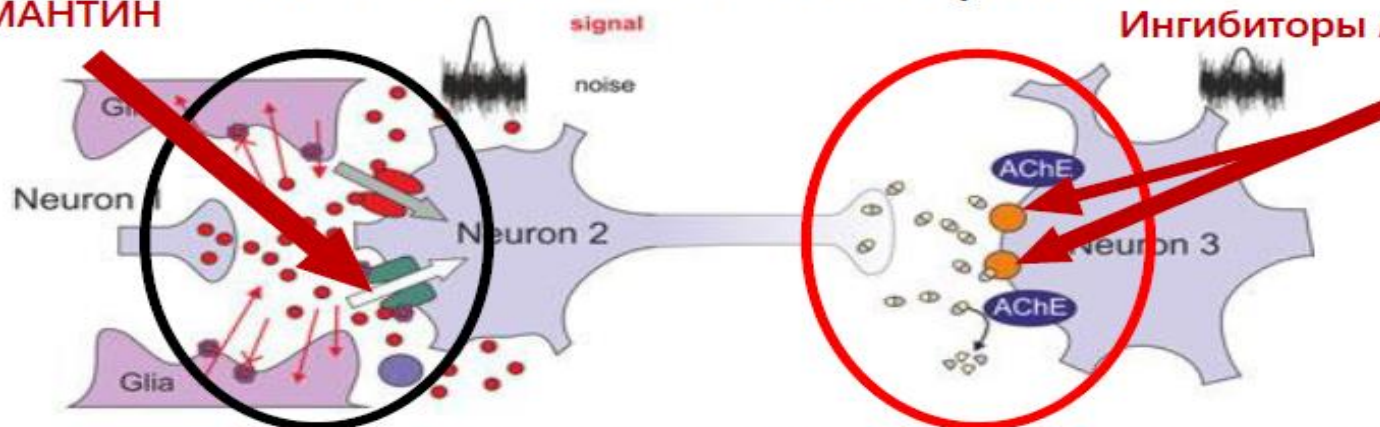
В НОРМЕ



ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

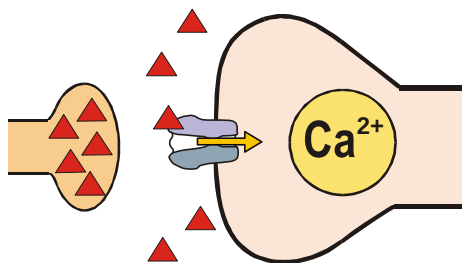
МЕМАНТИН

Ингибиторы АХЭ

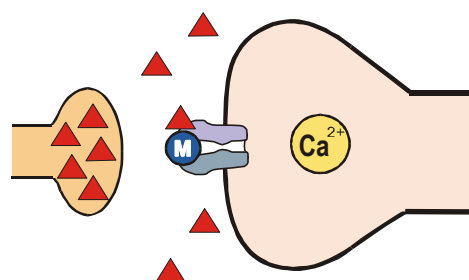


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕМАНТИНА

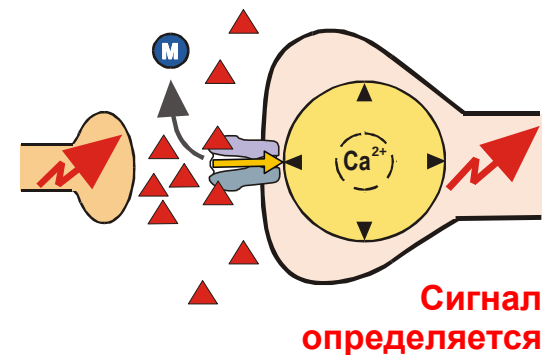
Патологическая активация
NMDA рецепторов



Блокирование NMDA
рецепторов Мемантином
(Нейропротективное
действие)



Облегчение симптомов
деменции под действием
Мемантина



Кальций



Глутамат



Мемантин



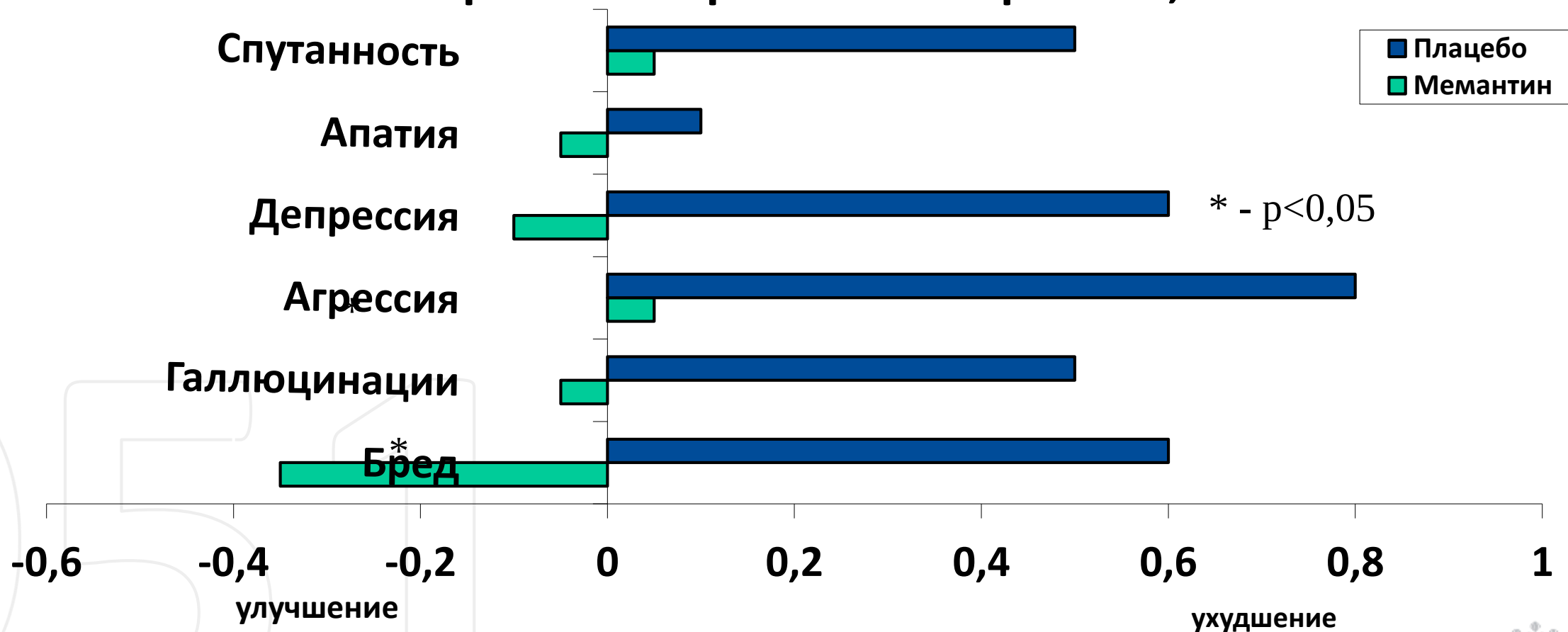
NMDA

УВЕЛИЧЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ МЕМАНТИНА



ДИНАМИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЗА 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ

Нейропсихиатрический опросник, баллы



БЕЗОПАСНОСТЬ МЕМАНТИНА

Побочный эффект	Мемантин (n=126)	Плацебо (n=126)
Любой побочный эффект	106 (84%)	109 (87%)
Ажитация	23 (18%)	40 (32%)
Недержание мочи	14 (11%)	14 (11%)
Инфекции мочевых путей	7 (6%)	17 (13%)
Бессонница	13 (10%)	10 (8%)
Диарея	12 (10%)	10 (8%)

У пациентов с болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени нежелательные явления ожидаемо появлялись у большинства наблюдавшихся пациентов (84% в группе «мемантин» и 87% в группе «плацебо»).

Однако, большинство нежелательных явлений:

- были легкой или умеренной степени тяжести
- не связаны либо вряд ли связаны с применяемым препаратом
- разница в частоте встречаемости наиболее частых побочных эффектов между группой, получавшей мемантин и группой, получавшей плацебо, не превышала 2%.

Применение Мемантина практически не влияло на изменение частоты побочных явлений¹

1. Barry Reisberg et al. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease N Engl J Med 2003;348:1333-4.



МЕСТО МЕМАНТИНА В ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ

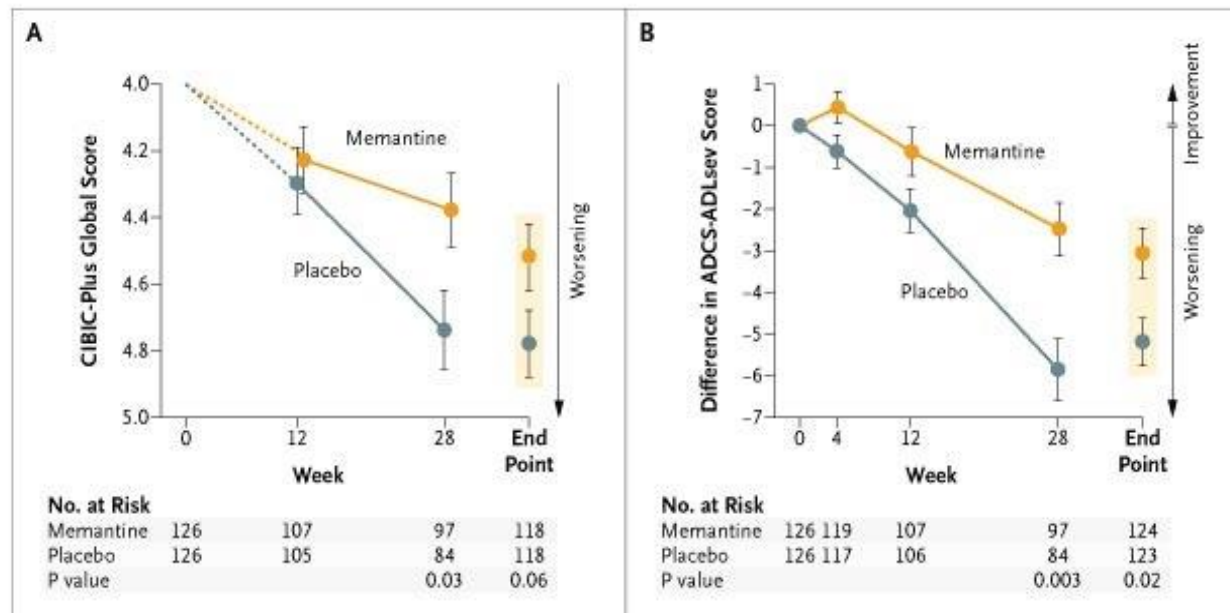
Деменция	Терапия (уровень доказательности)*	Комментарии
Болезнь Альцгеймера	• мемантин (1++, A) • ингибиторы ацетилхолинэстеразы (1++, A) • комбинированная терапия (мемантин + ингибитор ацетилхолинэстеразы (1, A)	имеются данные о большей эффективности комбинированной терапии мемантином и ИХЭ по сравнению с монотерапией при умеренной и тяжелой деменции
Смешанная деменция (сочетание сосудистой деменции и болезни Альцгеймера)	• мемантин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (1++, B) • коррекция сердечно-сосудистых факторов, вторичная профилактика инсульта (гипотензивные средства, статины, антиагреганты, антикоагулянты) (1++, A)	мемантин является более эффективным для лечения поведенческих нарушений, в частности агрессии/ажитации, раздражительности, и рекомендуется с этой целью, поскольку антипсихотические препараты повышают смертность у пожилых пациентов
Деменция с тельцами Леви	• мемантин (1++, A) • ингибиторы ацетилхолинэстеразы (1++, A)	
Деменция при болезни Паркинсона	• мемантин (1++, A) • ингибиторы ацетилхолинэстеразы (1++, A)	
Лобно-височная дегенерация	• мемантин (2C) • селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (2B)	ингибиторы ацетилхолинэстеразы не рекомендуются (1,A)

* Уровни доказательности приведены в соответствии с международными рекомендациями.



ВЛИЯНИЕ МЕМАНТИНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Динамика оценки показателей деменции по неделям лечения по шкалам CIBIC-Plus (диаграмма А) и ADCS-ADLsev (диаграмма В)



Отрицательная динамика клинических показателей болезни Альцгеймера по шкале CIBIC-Plus[†] (диаграмма А) при применении мемантина была существенно меньше и в конечной точке (средняя разница между группами 0,3; P= 0,06), и на 28 неделе (средняя разница 0,3; P = 0,03) подтверждает эффективность мемантина.

По шкале ADCS-ADLsev[‡] (диаграмма В) в группе мемантина ухудшение было значительно меньше, чем в группе плацебо на 28-й неделе (средняя разница -3,4; P= 0,003) и в конечной точке (средняя разница -2,1; P= 0,02)

[†] CIBIC-Plus – шкала впечатлений об изменениях по оценке врача и лица, осуществляющего уход

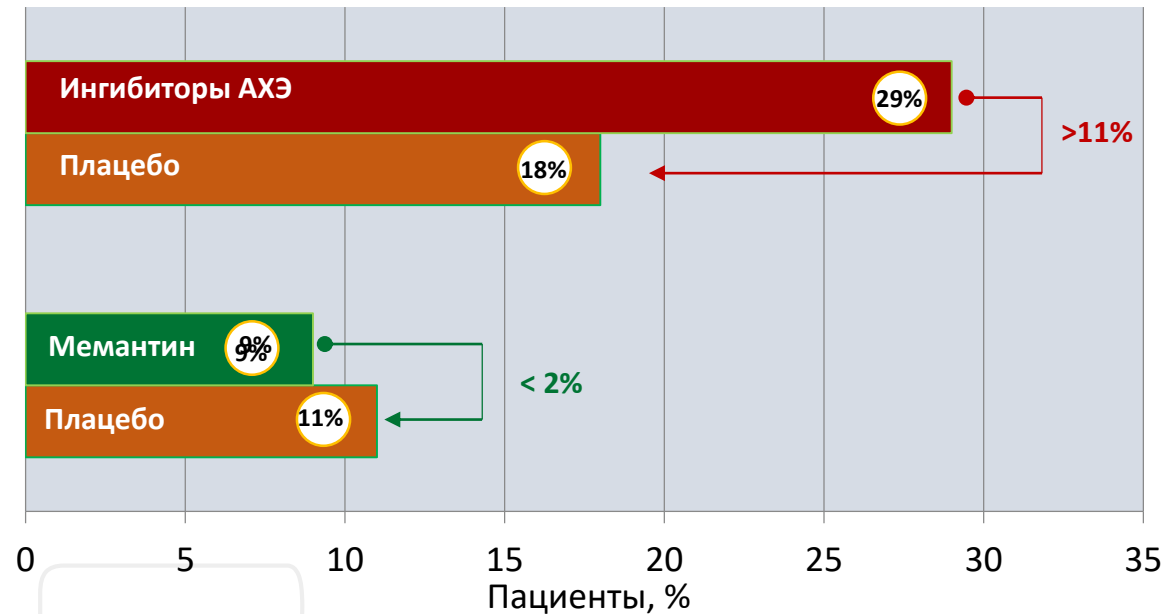
[‡] ADCS-ADLsev – шкала оценки исследования болезни Альцгеймера - активности повседневной жизни, модифицированная для тяжелой деменции

Лечение мемантином уменьшало клиническое ухудшение у пациентов с болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени и нагрузку на лиц, осуществляющих уход¹



ПЕРЕНОСИМОСТЬ МЕМАНТИНА

Частота прекращения приёма препаратов при лечении БА



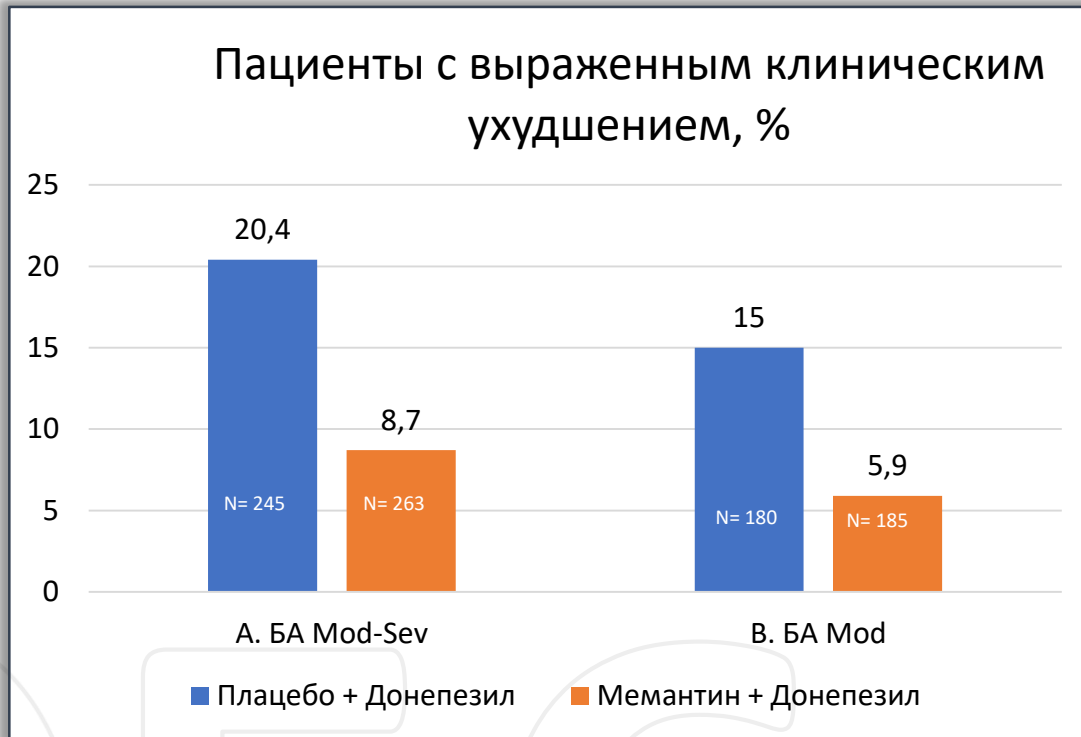
Мемантин – единственный препарат для лечения БА, прием которого прекращают реже, чем плацебо^{1,2}

1. Wilkinson D., Andersen H.F. Analysis of the Effect of Memantine in Reducing the Worsening of Clinical Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24:138–145

2. J. Birks. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005593.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕМАНТИНА ПРИ ДОБАВЛЕНИИ К ДОНЕПЕЗИЛУ



Доля пациентов с выраженным клиническим ухудшением, изначально получавших донепезил (10 мг/сут):

А – пациенты с БА от умеренной до тяжелой степени (показатели MMSE от 5 до 19 на исходном уровне), получавшие донепезил).

В – пациенты с умеренной БА (MMSE от 10 до 19 в начале исследования).

* $P < 0,01$ по сравнению с плацебо, добавленному к донепезилу;

** $P < 0,001$ по сравнению с плацебо, добавленному к донепезилу.

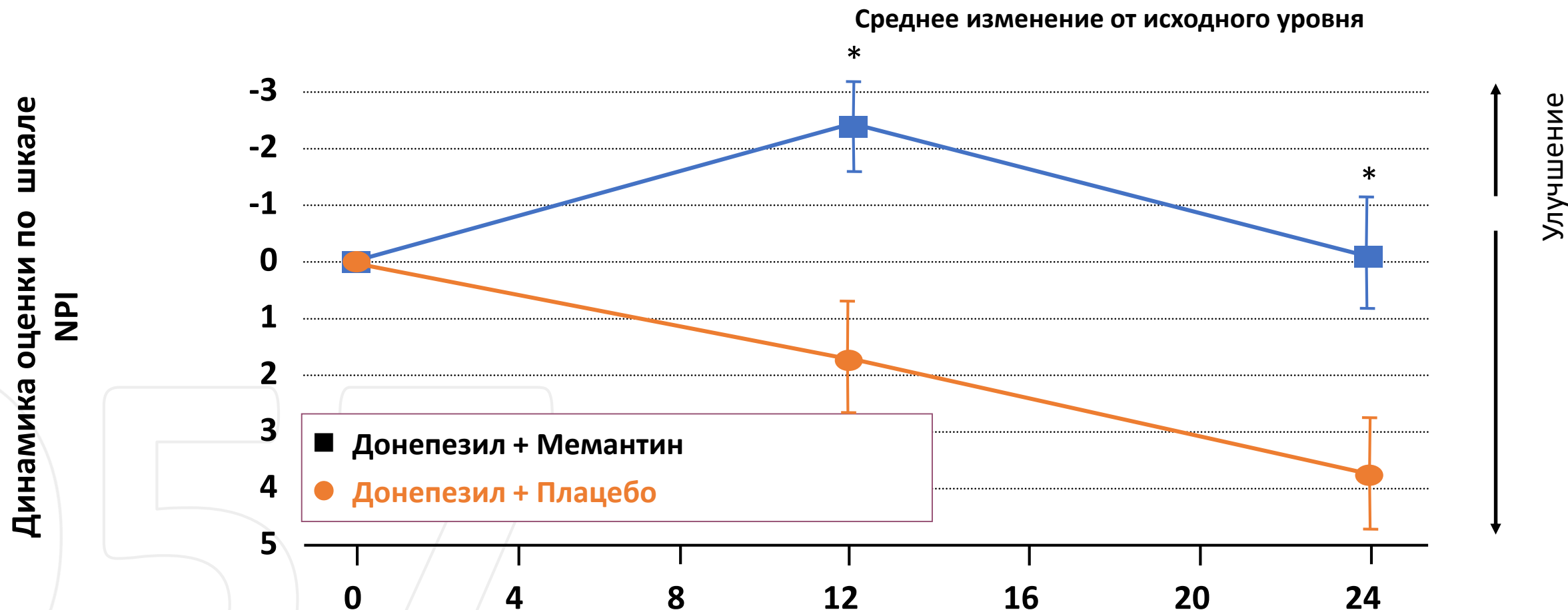
БА - Болезнь Альцгеймера
Mod – умеренная
Sev - тяжелая

Добавление мемантина (20 мг/сут) в схему лечения больных, изначально принимавших донепезил, приводит к значительному уменьшению числа пациентов с выраженным клиническим ухудшением как при умеренной, так и при тяжелой болезни Альцгеймера¹

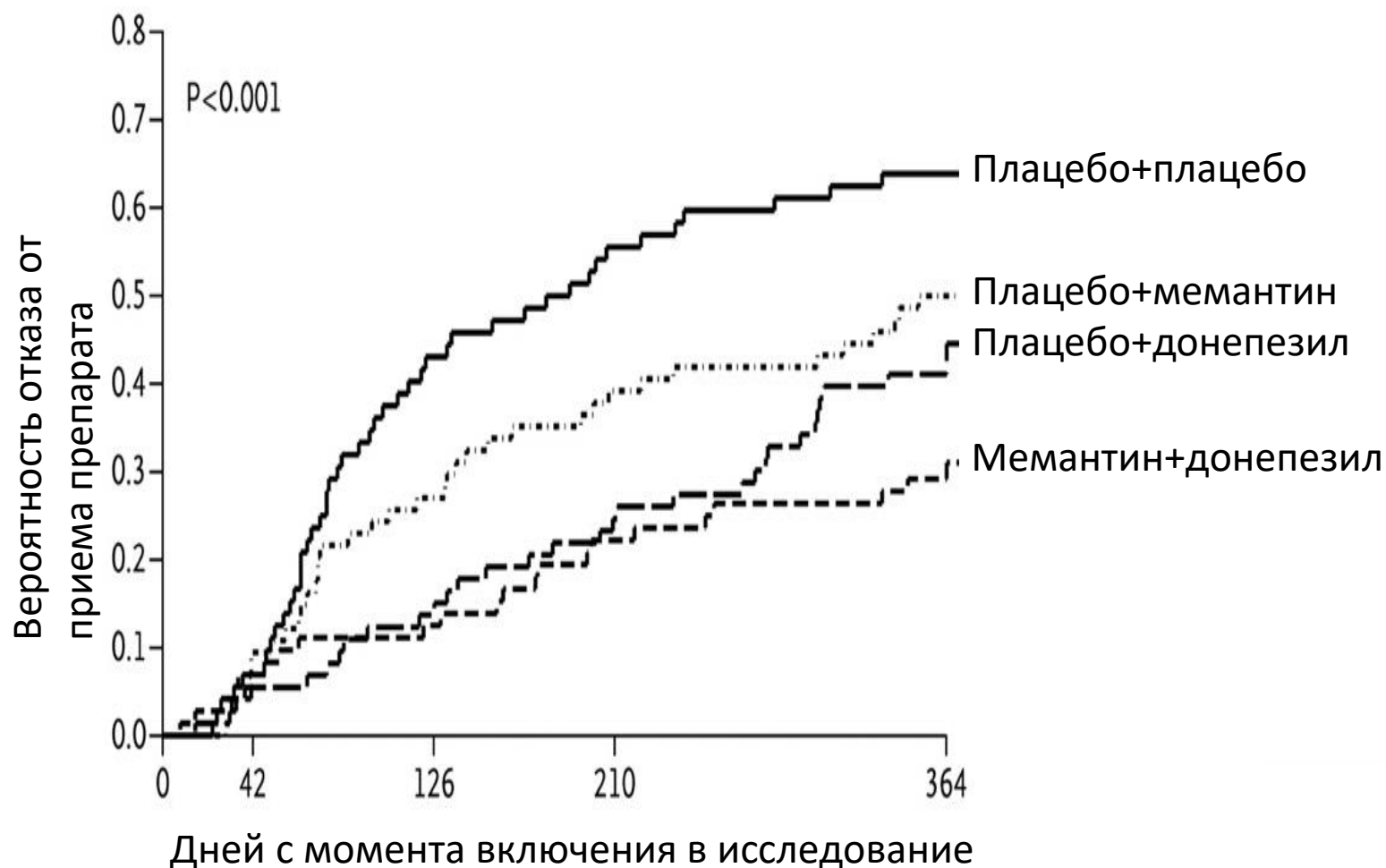
1. Alireza Atri et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. Alzheimer's Research & Therapy 2013, 5:6



ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ДОНЕПЕЗИЛА И МЕМАНТИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ



НИЗКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ ОТКАЗА ОТ КОМБИНАЦИИ

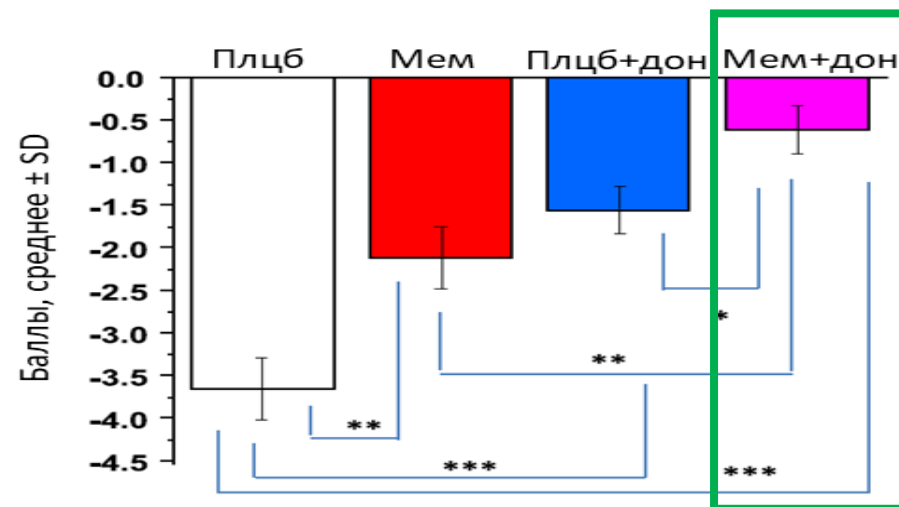
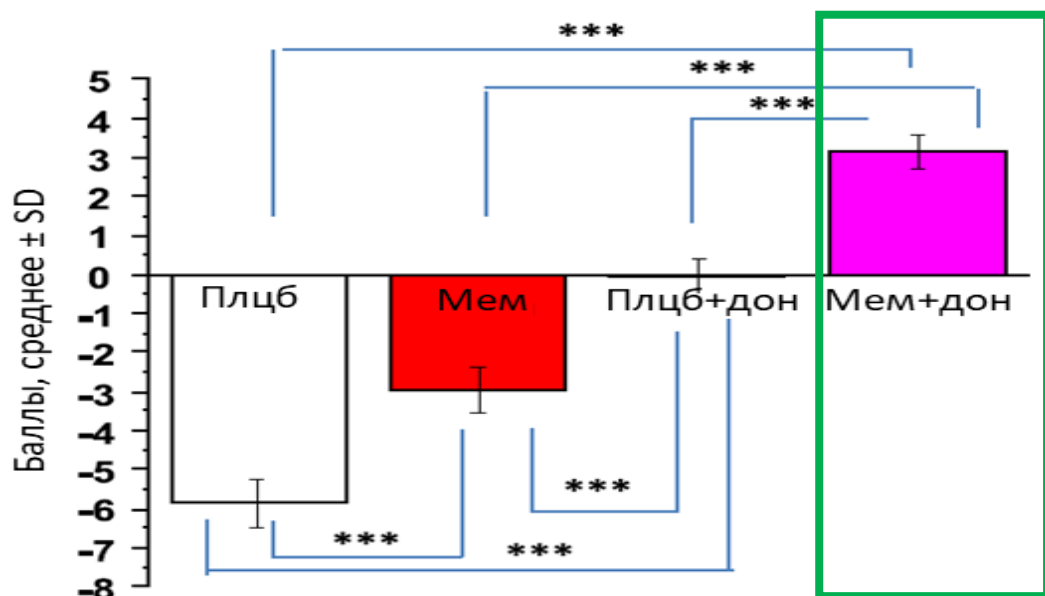


- Вероятность отказа от приема комбинации мемантина и донепезила была ниже, чем в случае сочетания монопрепаратов с плацебо или в сравнении с применением плацебо.

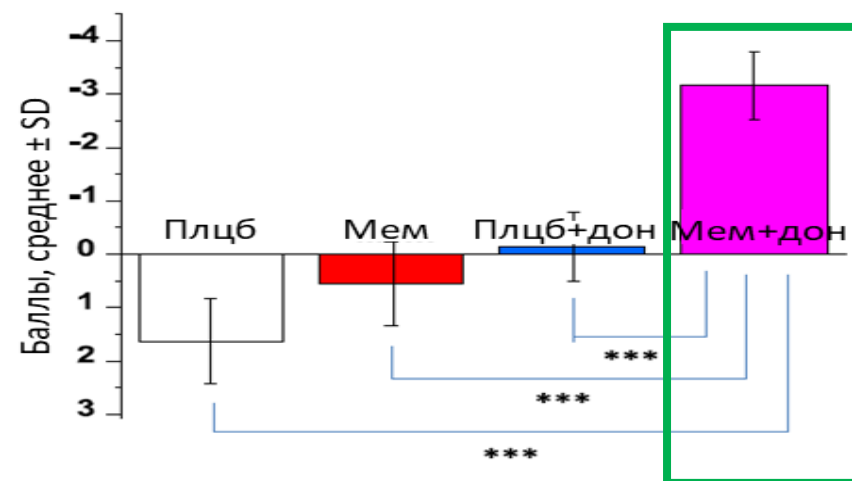


ДИНАМИКА КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ЕЖЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПИИ БА

Динамика когнитивной функции за 24 недели



Динамика показателя ежедневной активности за 24 недели.



Динамика показателя поведенческих нарушений за 24 недели

*P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001



МИОРЕОЛ® МЕДИЦИНСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

- Комбинация донепезила и мемантина превосходит оба варианта монотерапии по замедлению прогрессирования БА.
- Комбинированная терапия мемантином и донепезилом привела к значительно большему улучшению когнитивных функций (шкала SIB; 67,4 против 27,5, $P < 0,01$), поведения (шкала NPI; -74,3 против -27,2, $P = 0,01$) и общего клинического статуса (шкала CIBIC-Plus; -2,1 против 1,4, $P < 0,05$). В
- Преимущество комбинированной терапии оказалось аддитивным, а не синергетическим по сравнению с монотерапией донепезилом или мемантином^{1,2}.
- МИОРЕОЛ® изучался в ходе рандомизированного клинического исследования, в котором ® был признан биоэквивалентным сочетанному применению Яснала (донепезил, KRKA) и Акатинола Мемантина (MERZ)³.
- Исследование проводилось в России в соответствии с местными правилами GCP, которые соответствуют рекомендациям ICH³.



«МИОРЕОЛ® показывает хороший клинический и ресурсосберегающий эффект по сравнению с монотерапией каждым из активных ингредиентов:

- *лекарственная форма упрощает лечение (особенно важно в геронтологии: риск случайной и преднамеренной передозировки)*
- *благодаря наличию ряда лекарственных форм возможно гибкое титрование терапевтической дозы, улучшающее переносимость».*

Российские ключевые эксперты о медицинском потенциале МИОРЕОЛа®



РЕЗУЛЬТАТЫ

- Применение препарата МИОРЕОЛ® при 6-месячной терапии пациентов с БА с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией не только **улучшает когнитивное функционирование**, но и сопровождается **редукцией широкого спектра некогнитивных психических расстройств**, тем самым способствуя **повышению качества жизни пациентов и их опекунов**.
- Отмечено улучшение показателей по шкале CGI-C более чем у 50% включенных в наблюдательную программу пациентов, положительная динамика по шкале ADAS-cog (**снижение суммарной оценки на 6,5 балла**) и редукция некогнитивных психических расстройств по шкале NPI (**снижение суммарной оценки на 4 балла**).
- Полученные результаты подтверждаются данными исследования, свидетельствующими, что **лечение мемантином в сочетании с донепезилом оказывает более выраженное положительное влияние** на когнитивные функции, а также поведенческие и психотические симптомы, чем монотерапия.



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

- Нежелательные явления (НЯ) при терапии препаратом МИОРЕОЛ® отмечены у 4 пациентов (5 НЯ). У 1 пациента дважды отмечалось повышение АД, у 3 — по одному НЯ: повышение либидо, недержание мочи и рецидив ревматической полимиалгии
- Степень тяжести НЯ во всех случаях оценена как легкая и умеренная. Связь с приемом препарата расценена как вероятная в 4 случаях, в 1 случае (ревматическая полимиалгия) НЯ расценено как не связанное с лечением
- Медикаментозное лечение для купирования НЯ потребовалось в 4 случаях из 5, отмена исследуемого препарата — в 2
- Все НЯ полностью разрешились без последствий
- Серьезных НЯ не зарегистрировано



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **Фиксированная комбинированная терапия препаратом МИОРЕОЛ® (донепезил 10 мг + мемантин 20 мг) является эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой стадией БА.**
- **Комбинация с фиксированными дозами более удобна по сравнению с приемом двух отдельных препаратов, что способствует повышению приверженности терапии пациентов с БА.**

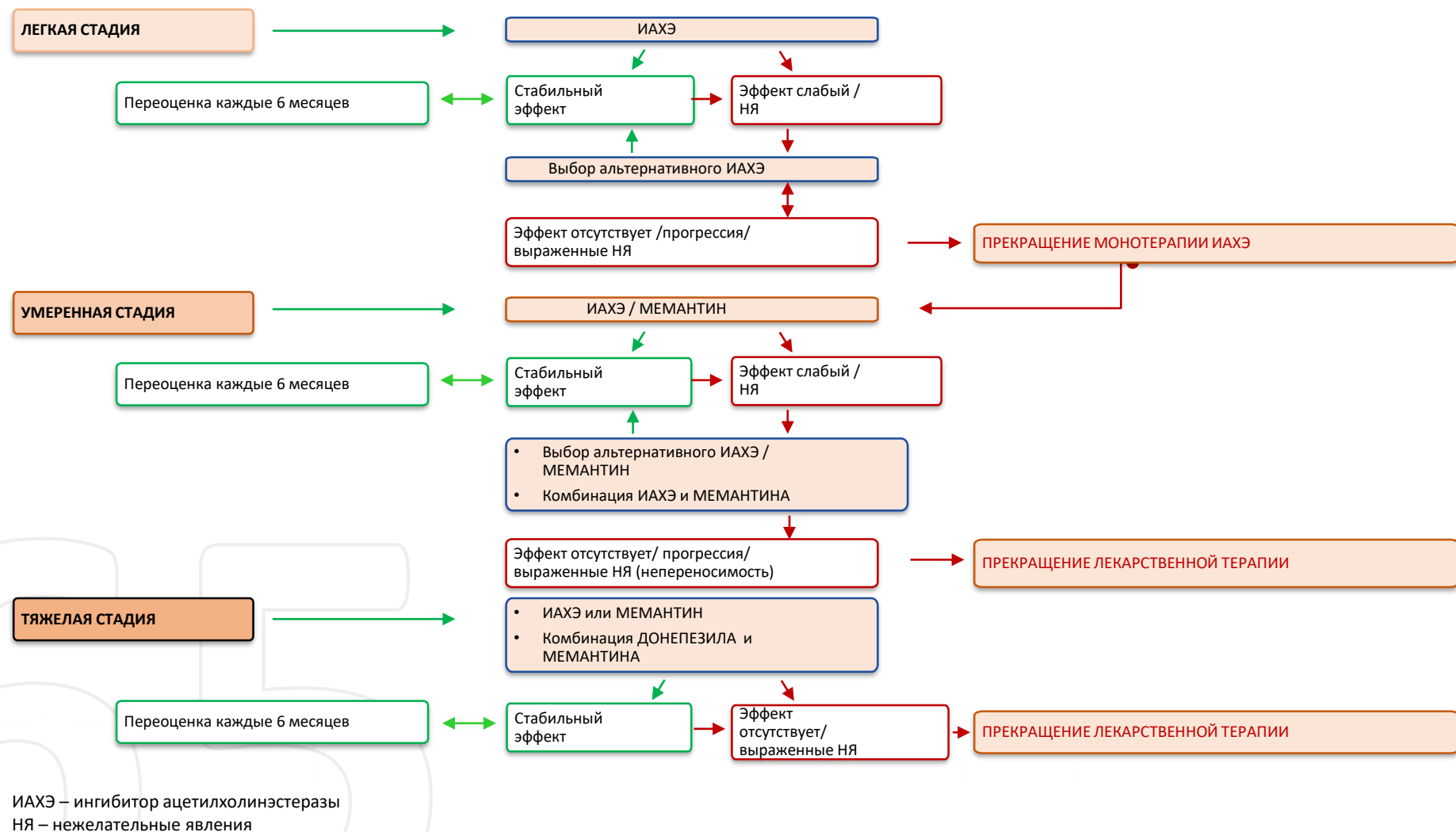
НАЧАЛО АНТИДЕМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ: ВЫБОР БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ



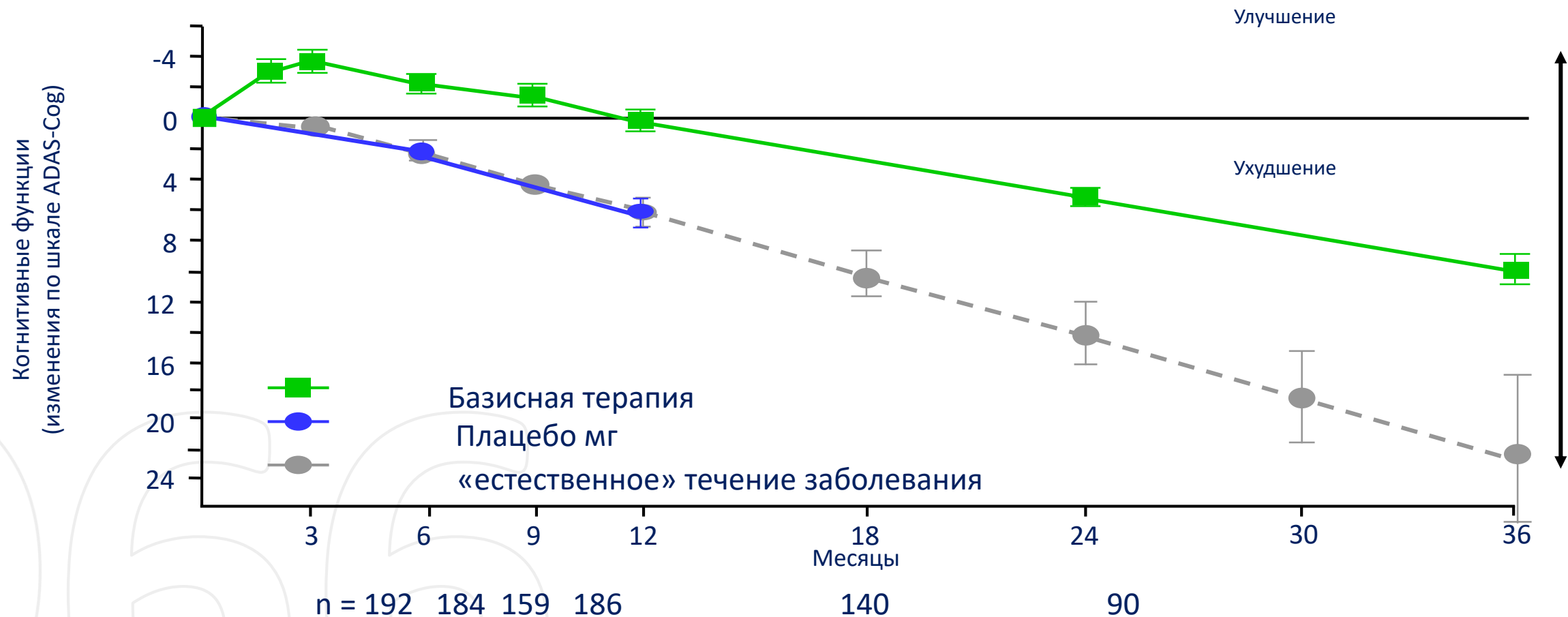
1. NICE guideline [NG97] Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. Published date: 20 June 2018. 2. Guidelines for Dementia, Compact Edition 2012. 3. George T. Grossberg et al, Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2019; 67(4): 1157–1171. 4. Cummings JL, et al. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: What, when, and why? Ann Clin Transl Neurol. 2015;2:307–23



БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ



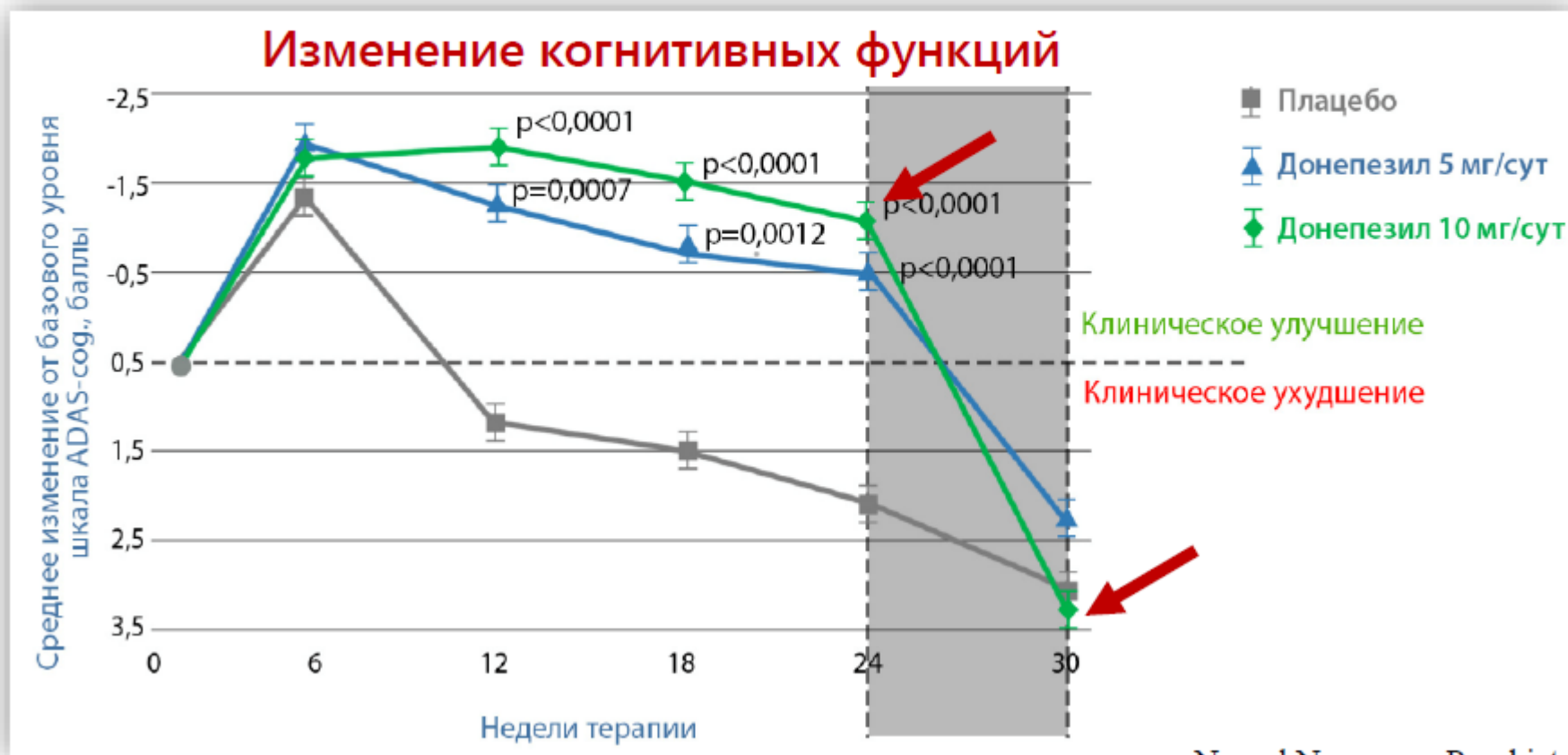
РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ



ТЕРАПИЯ БА ДОЛЖНА БЫТЬ ПОЖИЗНЕННОЙ

ОТМЕНА ЛЕЧЕНИЯ ПРИВОДИТ К УХУДШЕНИЮ СОСТОЯНИЯ

Результаты исследования показывают, что пациенты, прервавшие прием препарата на 6 нед, а затем возобновившие прием, не достигали восстановления когнитивных функций до уровня, достигнутого перед прерыванием приема препарата



БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Критерием эффективности терапии считают улучшение или стабилизацию симптомов на протяжении 6 мес и более. Если при использовании одного средства положительный эффект отсутствует, его следует заменить другим из той же группы.

НАЗНАЧЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ДЕМЕНЦИИ

- При деменции возможно использование различных ноотропных, метаболических, вазоактивных средств, однако **доказательная база существенно уступает базисным препаратам для лечения деменции.**

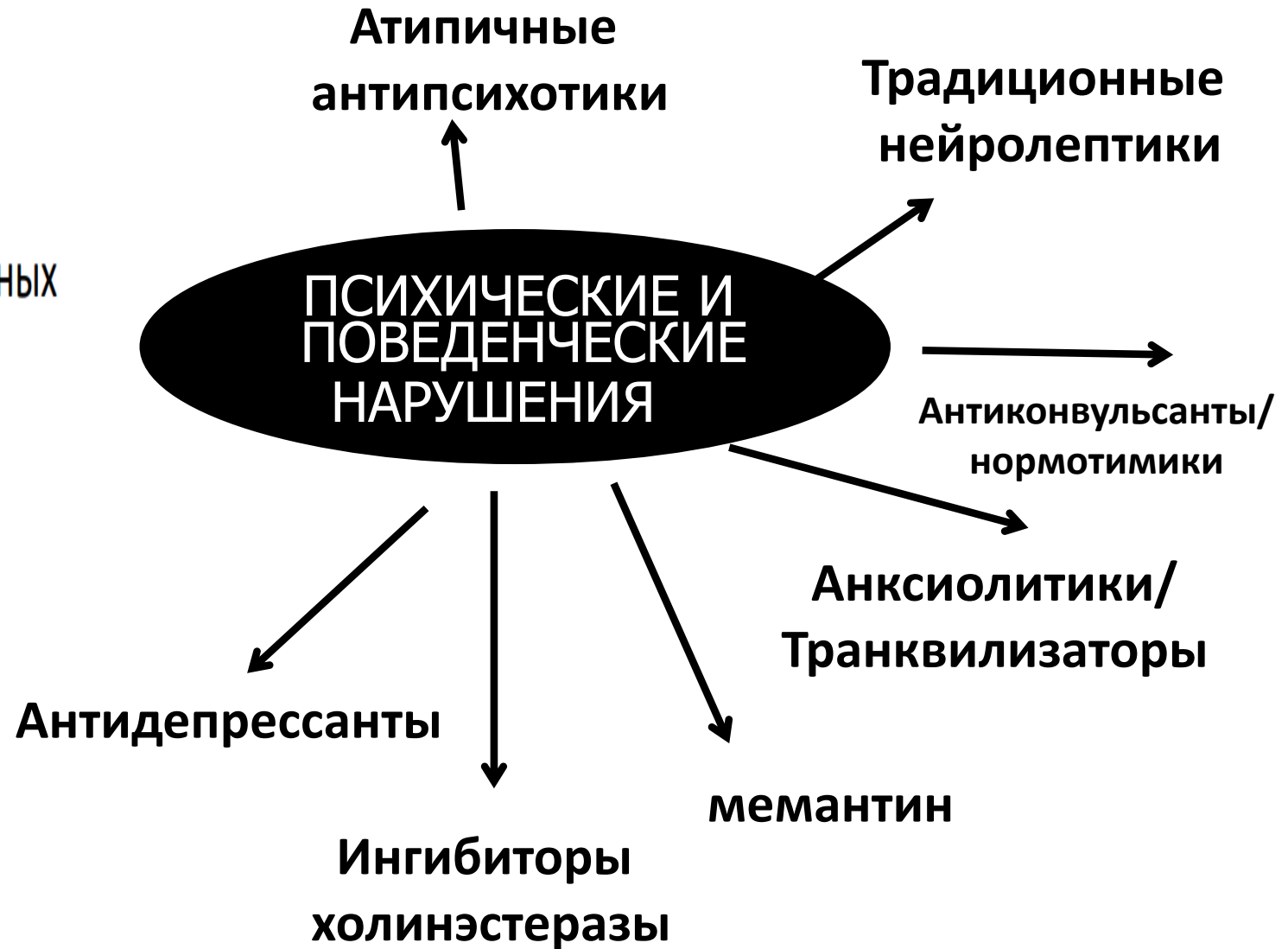
Немедикаментозные методы лечения деменции

- ✓ У всех пациентов с КР, деменцией рекомендуется применение клинико-психологического консультирования, назначение немедикаментозных методов для улучшения повседневной активности и уменьшения выраженности некогнитивных нарушений, работа с родственниками и лицами, осуществляющими уход;
- ✓ Коррекция нарушений ведется путем организации режима дня, спокойной обстановки, регулярной физической активности. Наибольшим преимуществом обладают мультимодальные тренировки, включающие как аэробную, так и силовую нагрузку;
- ✓ Показывают свою высокую эффективность при различной тяжести КР: лечебная физкультура (ЛФК), когнитивная стимуляция, эрготерапия, когнитивно-поведенческая терапия;
- ✓ Применяются музыкотерапия, терапия домашними животными, тактильное воздействие (массаж, прикосновения);
- ✓ Лечебной диетотерапии не требуется, но целесообразно придерживаться принципов здорового питания с достаточным потреблением витаминов, микроэлементов, белка, растительной клетчатки, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при ограничении продуктов с высоким содержанием простых сахаров.

ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДЕМЕНЦИИ

ЗАДАЧИ ТЕРАПИИ

- коррекция поведенческих расстройств
- коррекция астенических и эмоционально-лабильных расстройств
- купирование депрессии, тревоги
- антипсихотическая терапия
- коррекция дефицитарных нарушений



Психофармакотерапия поведенческих и психических расстройств при деменции

- для симптоматической терапии применяются **нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты и анксиолитики**. Учитывая значительное количество нежелательных явлений, включая антихолинергические эффекты, применение ограничено ситуациями, когда риски оправдываются пользой от применения, в т.ч. **при опасности состояния пациента как для него самого, так и окружающих его/ее лиц**;
- назначение атипичных нейролептиков следует использовать **только при неэффективности максимальных доз препаратов базисной терапии и немедикаментозных мероприятий**, а также после исключения соматических причин развития психических симптомов или их связи с приемом лекарственных препаратов;
- **атипичные нейролептики назначаются в минимальных дозировках на короткий период времени**. Кветиапин и рисперидон наиболее изучены при деменции. Стартовая доза кветиапина – 12,5 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 25–200 мг/сут в два приема, рисперидона от 0,5–1 мг/сут, при необходимости увеличение до 1,5–2 мг/сут в 2 приема (утро и вечер).

Психофармакотерапия поведенческих и психических расстройств при деменции

- при отсутствии эффекта нейролептика в течение 5–7 дней его следует заменить другим. При неэффективности атипичных нейролептиков в отдельных случаях в качестве препарата второй линии терапии возможно использование галоперидола и др.;
- препараты назначаются на срок 3–4 недели, при исчезновении симптомов дозировку препарата постепенно снижают до полной отмены. Если симптомы появляются вновь, то приём антипсихотика продолжают на долгосрочной основе при регулярном анализе риска и выгоды терапии;
- типичные и атипичные антипсихотики **увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, повышают смертность** пожилых пациентов с деменцией: **наибольший риск** - **хлорпротиксен, галоперидол**; их применение, особенно в больших дозах, нежелательно.

Бензодиазепины и антиконвульсанты

- Бензодиазепины
 - не рекомендованы при психозе
 - желателен короткий период полувыведения
- Антиконвульсанты
 - могут применяться при ажитации (D)

Антидепрессанты

- СИОЗС (В)
- Агомелатин
- СИОЗСН
- АД со снотворным эффектом (миртазапин, тразодон)
- ТЦА – не рекомендованы!

Антидепрессанты

ингибиторы обратного захвата серотонина

- успешно воздействуют на такие симптомы как беспокойство, тревога, раздражительность и спутанность
- немногочисленные и сравнительно незначительные побочные эффекты (трудности концентрации внимания, эмоциональное безразличие, ортостатическое головокружение)

Преимущество атипичных антипсихотиков по сравнению с традиционными нейролептиками при лечении больных деменцией

- **Эффективны в наиболее низких дозах**
- **Терапевтические дозы практически не вызывают экстрапирамидных и антихолинергических побочных явлений**
- **Воздействуют на более широкий спектр психопатологических расстройств**

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ

- Рisperидон
 - наиболее изученный препарат (А)
 - психозы, агрессия, поведенческие нарушения
 - 1-2 мг/сут
- Кветиапин
 - поведенческие и психотические расстройства (С)
 - 50-300 мг/сут

Методика лечения Риспериδοном

Продолжительность курсовой терапии 8 недель

Начальная доза 0,5 мг/сут. (по 0,25 мг 2 раза в день)

**Через 2 дня доза повышалась до 1,0 мг/сут.
(по 0,5 мг 2 раза в день)**

**При отсутствии улучшения доза препарата
повышалась до 2,0 мг/сут.**

Методика лечения кветиапином

Продолжительность курсовой терапии 8 недель

Начальная доза 12,5 мг/сут.

В течение последующих 7-14 дней доза повышалась до 25-100 мг/сут. (2 раза в день)

Если на протяжении следующих 7 дней не отмечалось улучшения в психическом состоянии, доза препарата повышалась до 200 мг/сут

- Арипипразол - антагонист дофаминовых и частичный агонист серотониновых рецепторов имеет меньшую доказательную базу, чем рисперидон и может использоваться в качестве альтернативы кветиапину из-за его отличающегося механизма действия, который включает частичный антагонизм к D2-рецепторам. Арипипразол назначают в начальной дозе 5 мг один раз в день; при необходимости и хорошей переносимости терапии суточную дозу можно увеличивать до 10 мг

- В ряде исследований, оланзапин в дозе 5-10 мг/сут оказывал положительное влияние на психотическую симптоматику и поведенческие нарушения у пациентов с деменцией, при этом повышение дозы свыше 10 мг не оказывало значимого положительного эффекта, однако риск возникновения побочных эффектов существенно возрастал
- Ограниченные клинические данные указывают на возможность использования у пациентов позднего возраста с когнитивными расстройствами для коррекции поведенческих нарушений и ажитации тиаприда, который обладает благоприятным профилем переносимости; наиболее частыми побочными эффектами могут быть снижение артериального давления и повышенная сонливость
- При отсутствии эффекта на нейролептик в течение 5–7 дней его следует заменить другим. Препараты назначаются на срок продолжительностью 3–4 недели, и при исчезновении симптомов дозировку препарата постепенно снижают до полной его отмены. Если на фоне снижения дозировки симптомы появляются вновь, то приём нейролептика может быть продолжен на долгосрочной основе при условии регулярного анализа риска и выгоды данной терапии. При неэффективности атипичных нейролептиков в отдельных случаях в качестве препарата второй линии терапии возможно использование галоперидола** и других типичных нейролептиков.

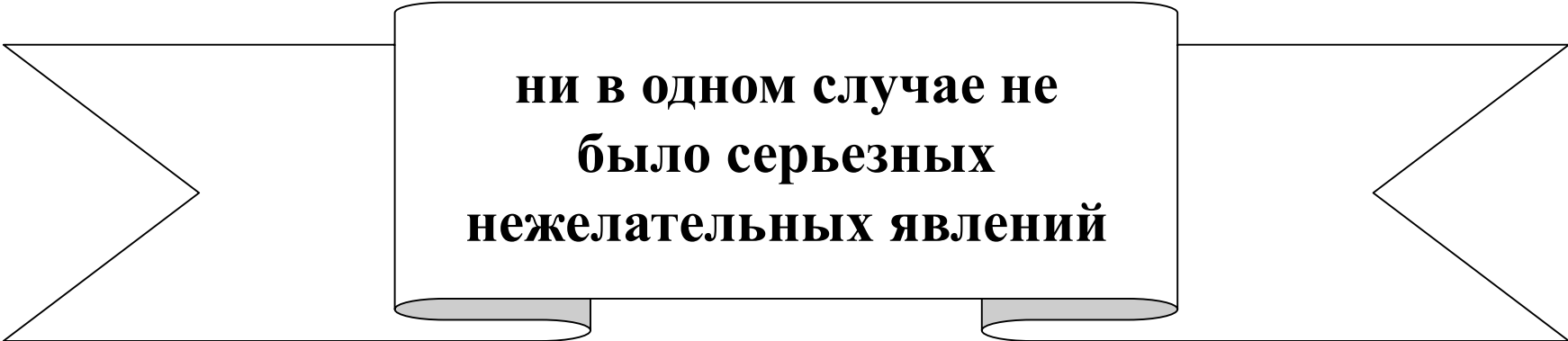
Нежелательные явления

Рisperидон

Побочные явления у 9 больных
Мышечная слабость,
заторможенность - 4 больных
Легкая скованность, амимичность -
3 больных
Выраженное ухудшение
когнитивных функций - 1 больной

Кветиапин

Побочные явления у 5 больных
Мышечная слабость - 4 больных
Ортостатическая гипотензия -
1 больной
Повышенная сонливость
в дневное время - 2 больных

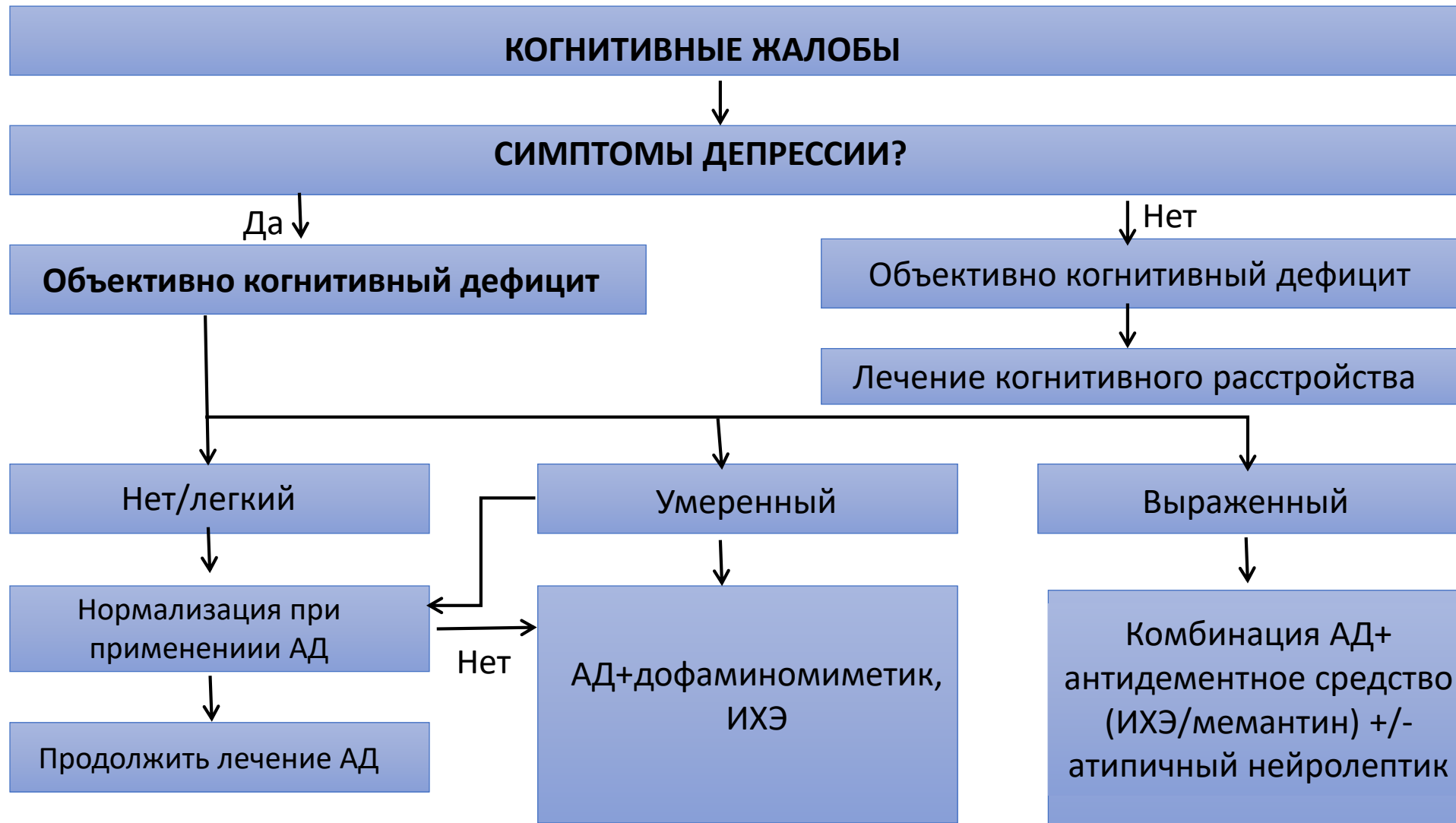


**ни в одном случае не
было серьезных
нежелательных явлений**

ТРАДИЦИОННЫЕ АНТИПСИХОТИКИ, НЕЙРОЛЕПТИКИ

- Селективные блокаторы D2-рецепторов
 - галоперидол (С)
 - тиаприд
- Тиоридазин
 - выраженное кардиотоксическое действие!

Алгоритм лечения пациента с когнитивными и аффективными нарушениями (АД-антидепрессанты, ИХЭ-ингибиоры холинэстеразы)



ЛЕЧЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ С ДЕПРЕССИЕЙ

- мета-анализы: использование различных групп антидепрессантов при деменции указывают на **ограниченную выгоду** при **существенных рисках** нежелательных явлений;
- в случае клинически значимой депрессии *при отсутствии эффекта немедикаментозных мероприятий* рекомендуется **применение антидепрессантов с низким холинолитическим потенциалом** (СИОЗС: сертралин, циталопрам, эсциталопрам), СИОЗСН (венлафаксин), препаратов с норадренергическим и со специфическим серотонинергическим действием (миртазапин).
- **Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов («трициклические антидепрессанты»)**, обладающие выраженным холинолитическим действием, **не рекомендуются к применению**, т.к. могут усиливать когнитивные нарушения, провоцировать спутанность сознания и психотические расстройства.

ВЫБОР АНТИДЕПРЕССАНТА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИЙ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ, ДЕМЕНЦИИ

1. Базисная противодементная терапия (ИХЭ, мемантин, соосудисто-ноотропная терапия)

2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ:

✓ СИОЗС

✓ СИОЗСиН

✓ Вортиоксетин обладает прокогнитивным эффектом

✓ ИМАО (селегин 5-10 мг/сут): при апатии, связанной с депрессией

✓ Тразодон (АИОЗС, 25-150 мг/сут): при терапии инсомнии

✓ Не рекомендуется: ТЦА и пароксетин при деменции из-за холинолитического действия (возможно применение при тяжелой депрессии, когда требуется интенсивное лечение или при отсутствии эффективности другими АД)

3. АУГМЕНТАЦИЯ

АД + антипсихотики 2-го поколения: при психотической симптоматике

Выбор препарата при лечении депрессии в зависимости от сопутствующих состояний

Состояния	Препараты выбора
Ажитация	Эсциталопрам, циталопрам
Эпилептические припадки	СИОЗС
Снижение массы тела, анорексия	Миртазапин
Нарушение проводимости сердца	СИОЗС(в отсутствие брадикардии), СИОЗСН(в отсутствие артериальной гипертензии)
Печеночная недостаточность	1/4 дозы сертралина, циталопрама, эсциталопрама
Почечная недостаточность	Сертралин или 1/2 дозы других СИОЗС
Затрудненное засыпание	Малые дозы тразадона (до 100 мг на ночь)
Риск кровотечения	СИОЗСН
Тремор	Миртазапин, миансерин

Депрессия и деменция у пожилых: диагностические и терапевтические аспекты, О.С. Левин, Е.Е. Васенина
РМАПО, Москва, 2012г.

ЭТАПЫ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ ПРИ ДЕМЕНЦИИ

- Начало терапии АД с минимальных доз
- Постоянное наблюдение за возможными побочными эффектами
- Этап активной терапии – 8–16 недель: медленное наращивание дозы АД
-  дозы АД каждые 2 нед.
- мониторинг после 4-х недель максимальной дозы АД:
 -  эффекта нет - сменить АД
 -  частичный эффект - можно лечить 9–12 нед.
- Этап стабилизирующей терапии: не менее 6 мес.
- Профилактическое (поддерживающее) лечение: до 1 года,
но пациентам с 3 и более эпизодов, отягощенным депрессиями семейным анамнезом и/или соматически отягощенным пациентам – более 1 года

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Препараты	Легкое когнитивное расстройство	Болезнь Альцгеймера	Деменция с тельцами Леви при болезни Паркинсона	Сосудистая деменция
Ингибиторы холинэстеразы	–	+++	+++	++
Мемантин	–	+++	+	++
Витамин Е, гинкго билоба	–	+	–	–
Когнитивная стимуляция и связанная терапия	+	+++	–	–

Обозначения: «–» – нет доказательств; «+» – слабые доказательства; «++» – доказательства умеренной силы; «+++» – доказательства значительной силы.

Лечение ППА

- Ослабление дофаминергических проекций в лобную область = агонист ДАР (бромкриптин)  N
- Более высокая активность ацетилхолина в левом полушарии = ингибиторы АХЭ  N
- Модулятор глутаматных рецепторов=акатинол мемантин
 стабилизация состояния при аграмматическом варианте (Boxer A. et al. 2009г) ППА, усиление метаболизма в лобно-височной коре (Mesulam M. 2011г)

Типичные ошибки при терапии деменций

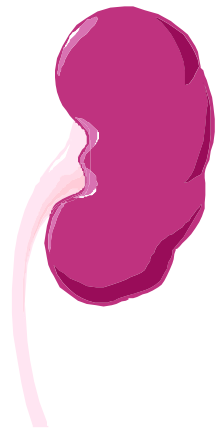
- Перерывы в лечении И-АХЭ
- Необоснованное применение антипсихотиков
- Широкое назначение бензодиазепинов
- Назначение ТЦА

- У всех пациентов с КР по мере возможности рекомендуется отмена препаратов с потенциально негативным действием на когнитивные функции [336, 337]. **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 1)**

Комментарий: по данным Green и соавт. почти половина пациентов с УКР получает высокую антихолинергическую нагрузку за счет аддитивных эффектов различных медикаментозных препаратов. Внедрение в клиническую практику концепции депрескрайбинга с использованием **критериев «STOPP-START»** или «Beers» показало, что в большинстве случаев назначение препаратов с антихолинергическими свойствами не является оправданным

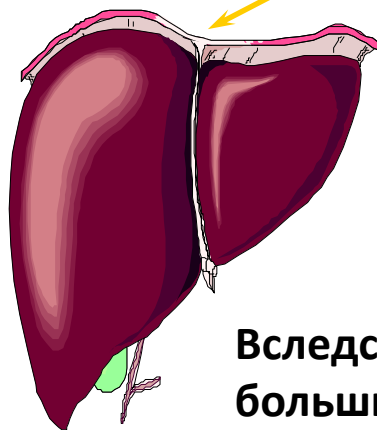
- ✓ Для оценки холинолитического потенциала проводимой медикаментозной терапии предложена «Шкала антихолинергической нагрузки» (англ. Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB-Scale))

Фармакокинетические изменения, в пожилом возрасте



Почки

уменьшение экскреторной способности почек приводит к более медленному удалению лекарственных препаратов из организма и следовательно они могут в нем накапливаться



Печень

возрастное снижение массы печени, печеночного кровотока и функции гепатоцитов сопровождается замедлением метаболизма лекарственных веществ в организме

Вследствие этих возрастных изменений назначение большинства психотропных препаратов пожилым людям должно начинаться с низких стартовых доз, с последующим медленным их повышением, что позволит избежать потенциально токсической кумуляции лекарственного препарата

ТЕРАПИЯ СОСТОЯНИЙ СПУТАННОСТИ

Лечение состояния спутанности у пожилых пациентов с деменцией направлено как на раннюю диагностику заболеваний или экзогенных вредностей, лежащих в ее основе, так и на специфические симптомы спутанности.

- **Использование средств патогенетической терапии деменции эффективно для предотвращения и лечения состояний спутанности. Проводится дифференцированно.**
- **Применение психофармакотерапии связано с наличием психотической симптоматики или нарушений поведения (возбуждение и агрессия).**
- **Продолжительность терапия антипсихотическими препаратами от 1 до 3 месяцев.**

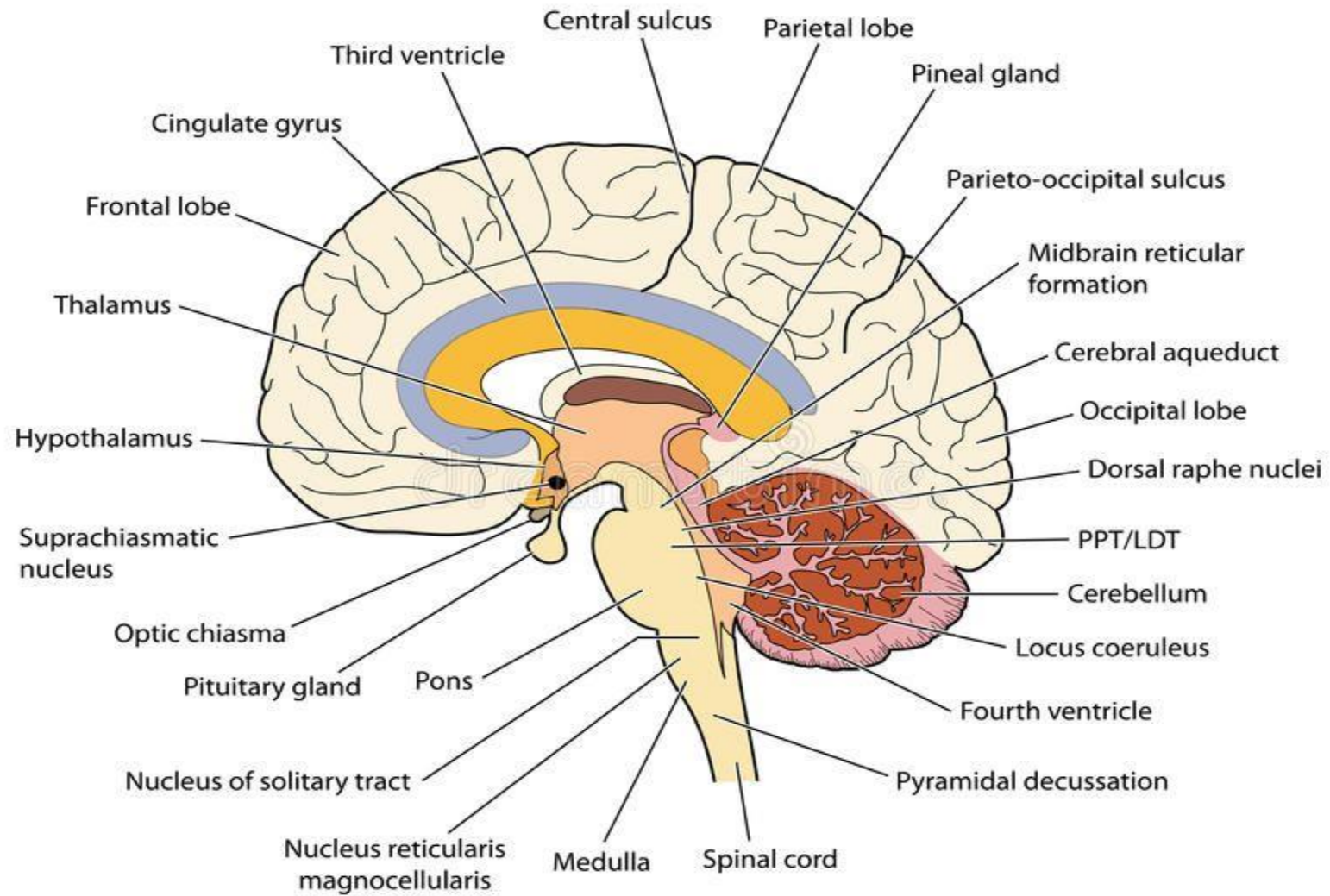
НООТРОПЫ (ПИРАЦЕТАМ, ФЕНИБУТ, ГОПАНТЕНОВАЯ КИСЛОТА, ПИРИТИНОЛ)

	Препараты, с которыми взаимодействие	Эффект взаимодействия
Фармакодинамика	Антидепрессанты	Усиление тимоаналептического действия антидепрессантов под влиянием пирацетама
	Снотворные, транквилизаторы, антипсихотики	Уменьшение седативного эффекта снотворных и транквилизаторов под влиянием пирацетама. Антагонизм по отношению к антипсихотикам
		Фенибут — усиление действия снотворных, транквилизаторов и антипсихотиков при сочетании с фенибутом
		Пантогам пролонгирует действие барбитуратов, усиливает эффект противосудорожных средств, уменьшает побочное действие фенобарбитала и карбамазепина , уменьшает побочные эффекты антипсихотиков
	Гормональные средства	Отмечено неблагоприятное взаимодействие пирацетама с препаратами щитовидной железы (Т3+Т4) с появлением раздражительности, дезориентировки и нарушения сна
	Противопаркинсонические средства: тригексифенидил, бипериден	Усиление действия противопаркинсонических средств под влиянием фенибута

- ✓ Положительное влияние транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) на когнитивные функции у пациентов с УКР и болезнью Альцгеймера.

Высокочастотная ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) и низкочастотная ТМС правой DLPFC значительно улучшает функции памяти. Высокочастотная ТМС, воздействуя на правую нижнюю лобную извилину, значительно улучшает исполнительные способности.

Эффект от 5–30 последовательных сеансов ТКМС сохраняется в течение 4–12 недель. Однако методологические особенности 95 исследования не позволяют транслировать полученные результаты на рутинную клиническую практику.



Лечение

Лечение медикаментозными средствами направлено на устранение признаков первичной болезни, вызвавшей развитие сосудистой деменции:

Препараты для лечения артериальной гипертонии.

Препараты для стабилизации содержания глюкозы (при диабете).

Антитромбоцитарные лекарственные средства (против образования тромбов)

В начале развития деменции хорошие результаты дает применение препаратов для улучшения кровоснабжения и обменных процессов внутри нейронов.

Лечение сосудистой деменции

- Принципы лечения сосудистой деменции:
 - 1) этиопатогенетическое;
 - 2) препараты для улучшения когнитивных функций;
 - 3) симптоматическая терапия;
 - 4) профилактическое.

Цель терапевтических мероприятий при лечении сосудистой деменции – это оптимизация кровообращения головного мозга и улучшение трофики нейронов, что способствует улучшению когнитивных функций.

- Периодически следует пересматривать лечение, избегая без должного основания длительного приема препаратов, ухудшающих когнитивные функции (бензодиазепины, антиконвульсанты, антипсихотики (особенно АПП), центральные холинолитики, препараты дигиталиса).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: терапия болезни Альцгеймера

лекарство ингибирует фермент
ацетилхолинэстераза (сокр. АХЭ)

