



Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Ранняя диагностика и терапия болезни Альцгеймера

Н.Н. Коберская

Адрес для переписки: Надежда Николаевна Коберская, koberskaya_n_n@mail.ru

В статье обсуждаются современные подходы к ранней диагностике болезни Альцгеймера с использованием клинических, нейрохимических и нейрорадиологических методов. Показано, что оптимизация диагностики способствует более раннему началу базисной терапии. В конечном итоге это удлиняет период относительной самостоятельности пациентов. Приводятся данные об опыте применения донепезила на разных стадиях болезни Альцгеймера. Анализируется эффективность немедикаментозных методов терапии болезни Альцгеймера, включая когнитивный тренинг, поведенческие и психосоциальные методы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, биомаркеры, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, донепезил

Больше Альцгеймера (БА) – наиболее частая причина когнитивных нарушений у взрослых. По эпидемиологическим данным, в настоящее время в мире насчитывается около 35 млн человек с БА. С ростом продолжительности жизни населения прогнозируется увеличение распространенности этого заболевания примерно до 66 млн человек к 2030 г. и более чем до 115 млн к 2050 г. [1]. БА ложится тяжелым бременем на семьи пациентов и общество в целом, в том числе из-за значительных затрат на лечение и уход. Так, в США ежегодные расходы, связанные с БА, оцениваются в 200 млрд долларов [2].

Диагностика

Считается, что патофизиологический процесс при БА длится много лет до появления первых клинических признаков [3, 4]. В основе патогенеза БА лежат накопление и отложение бета-амилоида в головном мозге, что приводит к дисфункции синапсов и гибели нейронов [5]. Патологический процесс первоначально локализуется в энторинальной коре и гиппокампе, распространяясь с течением времени на неокортекс. По результатам многочисленных исследований, дегенеративные изменения в энторинальной коре и гиппокампе наблюдаются уже на доклини-

ческой стадии заболевания [6–8]. Первые симптомы заболевания появляются при распространении процесса на базальные ядра Мейнерта (части холинергической системы). В дальнейшем в патологический процесс вовлекается кора больших полушарий: сначала ассоциативные зоны, а затем и первичные корковые зоны, в том числе сенсорные [8, 9]. В последнее время отмечается значительный прогресс в развитии методов ранней диагностики БА. С этой целью применяются лабораторные и нейровизуализационные методы исследования: определение содержания бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами, тропными к бета-амилоиду («питтсбургская субстанция» – ПС), и фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [6–8]. Наиболее специфичны для БА биомаркеры церебрального амилоидоза, к которым относятся снижение уровня бета-амилоида в цереброспинальной жидкости и отложение данного патологического белка в головном мозге, по данным ПЭТ с ПС. Указанные биомаркеры при БА обнаруживаются уже за 10–20 лет до появления первых клинических



ких симптомов заболевания [3]. Менее специфичны биомаркеры нейродегенерации: повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, снижение метаболизма в теменно-височных отделах головного мозга, по данным ПЭТ с ФДГ [8, 9]. Специфичность и чувствительность диагностики БА при анализе всех биомаркеров очень высоки – 85–90% [3, 9, 10].

В диагностике семейных форм БА используются также молекулярно-генетические методы исследования. Показано, что ген предшественника бета-амилоидного белка, расположенный на 21-й хромосоме, ген пресенилин 1 на 14-й хромосоме, пресенилин 2 на первой хромосоме ответственны за развитие пресенильной формы заболевания с дебютом клинической симптоматики в возрасте до 65 лет. При сенильной форме БА с дебютом клинической симптоматики в возрасте после 65 лет часто определяется ε4-аллель аполипопротеина, локализованная на 19-й хромосоме. В то же время ε2-аллель того же гена может играть роль защитного фактора [11]. С появлением новых методов диагностики назрела необходимость пересмотра диагностических критериев БА. До настоящего времени диагноз БА основывался на типичной клинической картине и исключении других возможных причин когнитивных нарушений. По сути диагноз БА был диагнозом исключения и устанавливался только на стадии выраженных нейрокогнитивных нарушений (деменции).

Критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра [12], Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV) [13], Критерии болезни Альцгеймера, подготовленные Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта и Ассоциацией по борьбе с болезнью Альцгеймера (NINCDS-ADRDA) [14], которые широко использовались для диагностики БА, не позволяли своевременно диагностировать начальные стадии заболевания.

В 2011 г. Национальный институт по проблемам старения и Ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера (National Institute of Aging/Alzheimer's Association, NIA-AA) предложили выделять три стадии БА: доклиническую (бессимптомную), субклиническую (умеренные когнитивные нарушения (УКР), связанные с БА) и клиническую (деменцию) [15]. Эти же эксперты разработали новые диагностические критерии деменции при БА [16], УКР, связанного с БА [17], а также ввели новое определение доклинической стадии БА [9]. Нужно отметить, что критерии NIA-AA ориентированы прежде всего на доклиническую и субклиническую стадии БА. В них специально сделан акцент на определении биомаркеров патологического процесса, среди которых предпочтение отдается маркерам церебрального амилоидоза, учитывая их наиболее раннее появление [7, 10]. Многочисленные исследования

свидетельствуют, что у 20–40% клинически здоровых лиц пожилого возраста обнаруживаются биомаркеры церебрального амилоидоза [8]. Предполагается, что эти лица имеют ранние доклинические (асимптомные) стадии БА. При этом появление биомаркеров церебрального амилоидоза при нейровизуализации предшествует развитию деменции на 10–15 лет [3]. Однако экспертам NIA-AA возражают В. Dubois и соавт., которые считают, что наличие биомаркеров церебрального амилоидоза при отсутствии клинических симптомов не следует рассматривать как стадию БА, а диагноз продромальной БА возможен только в случае, если аномальные биомаркеры заболевания сопровождаются какими-либо когнитивными или поведенческими симптомами [15].

Эксперты NIA-AA выделяют три фазы доклинической стадии БА. Первые две характеризуются только изменениями показателей биомаркеров патологического процесса, а третья сопровождается легким когнитивным дефицитом («не норма и не УКР»). Таким образом, третья фаза доклинической стадии БА соответствует легким когнитивным расстройствам согласно российской классификации когнитивных расстройств, предложенной академиком Н.Н. Яхно [18].

По критериям NIA-AA, характерные клинические особенности (амнестический УКР по R.C. Petersen и соавт. [19]) в сочетании с одним или несколькими биомаркерами БА достаточны для диагностики БА даже в отсутствие деменции (субклиническая, продромальная БА). Вероятность БА высока при одновременном наличии биомаркеров церебрального амилоидоза и биомаркеров нейродегенерации. Если имеется только один из двух видов биомаркеров, вероятность связи УКР с БА считается средней. При отсутствии обоих биомаркеров вероятность альцгеймеровской этиологии когнитивных нарушений признается низкой.

Донепезил (Алзепил) обладает высокой селективностью в отношении центральной ацетилхолинэстеразы, что минимизирует выраженность периферических побочных явлений. Препарат убедительно подтвердил эффективность в ходе многих рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых клинических исследований

психиатрия



Клиническая стадия БА диагностируется при наличии у пациента синдрома деменции. Согласно критериям NIA-AA, под деменцией понимают выраженные когнитивные нарушения, которые ограничивают социальную или профессиональную деятельность. Функциональная и социальная ограниченность пациентов – основной критерий при установлении диагноза, а лабораторные или нейровизуализационные исследования играют вспомогательную роль.

Допускают две диагностические формулировки: «деменция, вероятно связанная с БА» и «деменция, возможно связанная с БА». К деменции, вероятно связанной с БА, относятся амнестический вариант (нарушения памяти в сочетании с нарушениями других когнитивных функций) и неамнестический (с нарушением речи, зрительно-пространственных или управляющих функций). Генетические мутации (ген белка амилоидного предшественника, ген пресенилина 1 или ген пресенилина 2) у пациентов повышают достоверность диагноза деменции, вероятно связанной с БА. В то же время наличие аллеля ε4 гена апополипротеина E – недостаточно специфичный показатель [15, 20].

Диагноз деменции, возможно связанной с БА, выставляется при атипичной клинической картине (острое начало или отсутствие объективной информации о развитии заболевания) или наличии признаков второго дементирующего заболевания (цереброваскулярного заболевания, деменции с тельцами Леви и др.). У пациентов с клиникой деменции неальцгеймеровского характера (например, деменции с тельцами Леви или лобно-височной деменции), но с позитивными показателями обеих категорий биомаркеров альцгеймеровского процесса также диагностируется деменция, возможно связанная с БА. Нужно особо отметить, что диагноз деменции, возможно связанной с БА, при наличии био-

маркеров патологического альцгеймеровского процесса не исключает второго сопутствующего дементирующего заболевания [15, 20].

Медикаментозная терапия

Считается, что когнитивные нарушения при БА обусловлены поражением ацетилхолинергических путей, связывающих базальные ядра Мейнерта с височно-теменными корковыми зонами полушарий головного мозга. В ряде исследований была обнаружена связь между тяжестью деменции и снижением уровня ацетилхолина в гиппокампе, орбитофронтальной, лобной, средневисочной и теменной коре [21]. Повышение концентрации ацетилхолина в коре головного мозга и подкорковых структурах, напротив, способствует пролиферации нейронов и оказывает нейрорастительный эффект [22]. Ацетилхолинергический дефицит при БА подтверждается данными ПЭТ [23].

Исходя из вышеприведенных данных, для лечения БА обоснованно назначаются препараты, воздействующие на ацетилхолинергическую систему. Первоначально в терапии БА использовались предшественники ацетилхолина – холин и лецитин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), препятствующие разрушению ацетилхолина в синаптической щели. Неселективные ИАХЭ (такрин, физостигмин) имели большой спектр побочных явлений, что ограничивало их применение в клинической практике. Селективные обратимые ИАХЭ по сравнению с предшественниками гораздо лучше переносятся пациентами, значительно уменьшают выраженность когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с БА. С позиций доказательной медицины из этой группы препаратов наиболее изучен донепезил (Алзепил). Донепезил (Алзепил) обладает высокой селективностью в отношении центральной ацетилхолинэстеразы, что ми-

нимизирует выраженность периферических побочных явлений. Донепезил (Алзепил) – производное пиперидина, характеризуется высокой биодоступностью. Препарат убедительно подтвердил эффективность в ходе многих рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых клинических исследований.

При назначении донепезила (Алзепила), как и других препаратов этой группы, клиницисты руководствуются общими правилами проведения холинергической терапии:

- ✓ необходимость титрования дозы для определения максимальной переносимой, поскольку эффективность данной группы препаратов дозозависима;
- ✓ замена на другой препарат этой группы или мемантин в случае непереносимости начальной дозы;
- ✓ одновременное применение только одного из ИАХЭ с доказанной клинической эффективностью;
- ✓ длительный прием на протяжении не менее шести месяцев, без больших перерывов в лечении;
- ✓ прием суточной дозы один раз в день для улучшения приверженности терапии [24].

Донепезил (Алзепил) включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА как препарат с высоким уровнем доказательности (А, препарат первого ряда), а также во многие зарубежные клинические руководства по ведению пациентов с легкой и/или средней степенью тяжести БА [24].

Донепезил (Алзепил) одобрен для применения на стадии легкой и умеренной БА в Европе и Японии и на всех стадиях заболевания в США. В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США также разрешило использование этого препарата в суточной дозе 23 мг для лечения пациентов с умеренно тяжелой стадией БА [25]. Сообщалось,



что эта доза обеспечивает значительное улучшение когнитивных функций по сравнению с дозой 10 мг/сут [26, 27].

В фундаментальных научных исследованиях было показано, что для ИАХЭ характерен индивидуальный дозозависимый эффект. У каждого пациента существует порог дозы, ниже которого препараты данной группы неэффективны, а выше – способствуют улучшению когнитивных функций. Однако превышение оптимальной дозы не приводит к дальнейшим улучшениям и, наоборот, может вызывать развитие побочных эффектов [28].

М. Garrasco и соавт. продемонстрировали положительный эффект донепезила (Алзепила) в отношении поведенческих симптомов у пациентов с умеренно тяжелой стадией БА, что снизило нагрузку на ухаживающих за пациентами членов их семей [29]. У пациентов с тяжелой формой БА донепезил (Алзепил) показал более высокую эффективность по сравнению с плацебо в отношении когнитивных функций [30].

В исследовании S. Roger и соавт. на фоне терапии донепезилом (Алзепилом) у пациентов с БА отмечалось улучшение внимания, всех видов памяти, зрительно-пространственных и речевых функций, повышение общей активности, улучшение способности к самообслуживанию, поддержанию семейных и социальных контактов, уменьшение выраженности психотических нарушений [31].

До недавнего времени считалось, что терапия донепезилом (Алзепилом) при БА не влияет

на темпы прогрессирования заболевания. Однако в 2010 г. испанские ученые провели вторичный анализ крупного многоцентрового проспективного исследования длительностью 12 месяцев, в котором приняли участие 700 пациентов с деменцией альцгеймеровского типа. Оказалось, что в рутинной клинической практике терапия донепезилом (Алзепилом) у пациентов с БА ассоциировалась с более медленным темпом прогрессирования когнитивных нарушений по сравнению с другими противодементными препаратами [32].

В Кохрановском обзоре, в который вошли данные 33 публикаций по 26 рандомизированным двойным слепым исследованиям, были проанализированы эффективность и переносимость основных ИАХЭ (донепезила, ривастигмина и галантамина) при легкой и средней степени тяжести деменции альцгеймеровского типа и отмечена сравнимая эффективность всех препаратов при лучшей переносимости донепезила (Алзепила) [33].

Согласно результатам исследования R.A. Hansen и соавт., наименьшая частота возникновения нежелательных явлений была отмечена при применении донепезила (Алзепила), а наибольшая – ривастигмина [34]. Частота побочных явлений, требующих лечения, в группах обеих дозировок донепезила (Алзепил) (68–78%) была сопоставима с уровнем, наблюдавшимся в группе плацебо (69%). Доза 10 мг/сут донепезила (Алзепила) сопровождалась временными и легкими симптомами тошно-

ты, инсомнии и диареи. Никаких требующих терапевтического вмешательства клинически значимых отклонений в жизненно важных показателях или результатах клинических лабораторных исследований не наблюдалось. Более того, применение донепезила (Алзепила) не было связано с гепатотоксическим эффектом, наблюдаемым при использовании неселективных ИАХЭ. Ввиду отсутствия гепатотоксичности прием донепезила (Алзепила) не требует в процессе терапии исследований функций печени.

Исследование долгосрочной эффективности и безопасности донепезила (Алзепила) у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести показало, что донепезил (Алзепил) – хорошо переносимое, эффективное симптоматическое средство для лечения БА продолжительностью вплоть до пяти лет [35].

В нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях была показана эффективность и безопасность комбинированной терапии донепезилом (Алзепилом) и мемантином у пациентов с БА умеренной и тяжелой степени тяжести [36, 37]. Согласно полученным данным, подобная комбинация значительно уменьшала симптомы БА по всем исследуемым критериям: когнитивная деятельность, поведение, общее состояние и функциональная активность. Полученные данные подтвердили, что комбинация донепезила (Алзепила) и мемантина ассоциируется с клинически значимым уменьшением прогрессирования БА в течение 24-недельного периода, хорошо переносится, имеет дополнительные преимущества в виде снижения частоты нежелательных эффектов [38].

Положительное влияние донепезила (Алзепила) на когнитивный статус пациентов с БА было подтверждено и при электрофизиологических исследованиях компонентов P300 и N200 когнитивных вызванных потенциалов, которые отражают процессы кодирова-

На фоне терапии донепезилом (Алзепилом) у пациентов с БА отмечалось улучшение внимания, всех видов памяти, зрительно-пространственных и речевых функций, повышение общей активности, улучшение способности к самообслуживанию, поддержанию социальных контактов, уменьшение выраженности психотических нарушений

психиатрия



Донепезил (Алзепил) включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА как препарат с высоким уровнем доказательности (А), а также во многие зарубежные клинические руководства по ведению пациентов с легкой и/или средней степенью тяжести БА

ния информации и формирования следов памяти. А. Vaitkevičius и соавт. установили, что снижение латентности Р300 коррелировало с улучшением когнитивных функций во время лечения донепезилом (Алзепилом) [39]. Была выявлена определенная стадийность этого процесса: начальное улучшение после трех месяцев лечения донепезилом (Алзепилом), фаза плато (стабилизации) в течение нескольких месяцев (от трех до шести) и затем постепенное снижение через 6–12 месяцев и позже.

Препарат Алзепил выпускается в виде таблеток 5 и 10 мг. Начальная доза 5 мг принимается внутрь, вечером непосредственно перед сном, лечение продолжается в течение не менее одного месяца. При хорошей переносимости дозу донепезила (Алзепила) повышают до максимальной – 10 мг один раз в сутки, что, как правило, сопровождается улучшением различных функций (речь, одевание, туалет), облегчает работу обслуживающих пациента лиц, а при нарушении глотания улучшает эту функцию [40]. В ряде исследований отмечены эффективность и хорошая переносимость Алзепила у пациентов с БА [41, 42].

Несмотря на значительное расширение знаний о генетике, эпидемиологии и гистопатологических аспектах БА, в настоящее время для клиницистов доступны только симптоматические методы лечения. В течение последнего десятилетия основное внимание

исследователей привлекают методы, воздействующие на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития БА. Например, вакцинация и введение сывороток с целью снижения образования и агрегации бета-амилоида и фосфорилирования тау-протеина в головном мозге. В основу антиамилоидного лечения БА была положена идея снижения содержания бета-амилоида в головном мозге путем повторных иммунизаций трансгенных мышей с помощью сыворотки, содержащей бета-амилоид человека. Предполагалось, что такая иммунизация приводит к выработке антител к бета-амилоиду и это может способствовать выведению отложений бета-амилоида из головного мозга. Однако подобное лечение в ряде случаев сопровождалось серьезными побочными эффектами и поэтому в настоящее время в клинической практике не используется [43, 44]. Другое направление связано с периферическим введением антител против бета-амилоидного пептида (пассивная иммунизация). Методы иммунизации продолжают активно изучаться и разрабатываться и, возможно, в дальнейшем найдут применение у пациентов с доклинической стадией БА.

Ряд исследований показали связь патофизиологических изменений при БА и сахарном диабете. Было установлено, что при БА снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге, в связи с чем было предложено рассматривать БА как сахарный диабет 3 типа. В настоящее время проводятся исследования эффективности интраназального введения препаратов инсулина при БА [45].

Немедикаментозная терапия

Лекарственная терапия БА должна быть дополнена немедикаментозными методами. Нефармакологическое лечение направлено на улучшение когнитивных функций и нивелирование эмоционально-аффективной симптоматики у пациентов с УКР,

а также на поддержание повседневной активности на стадии деменции [38, 43, 44].

Важную роль играет образ жизни. Следует акцентировать внимание пациента и его родственников на необходимости поддерживать физическую активность при БА. Рекомендуются аэробные физические упражнения, например скандинавская ходьба или плавание. Целесообразно поддерживать социальную активность: посещать общественные мероприятия, встречаться с друзьями. Следует отдавать предпочтение низкокалорийным продуктам, средиземноморской диете. Не менее значима активная умственная деятельность, которая, как считается, способствует формированию дополнительных нейрональных связей. Последнее в свою очередь обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие когнитивных нарушений. Необходимо беседовать с родственниками пациента и с ним самим о заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения.

Большое значение для поддержания когнитивных способностей пациентов с БА и сохранения уровня их повседневной деятельности имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [43, 44]. Когнитивный тренинг входит в стандарты лечения пациентов с когнитивными нарушениями. Созданы специальные компьютерные программы, которые чаще всего используются при УКР, связанных с БА, или на стадии ранней деменции. Эффективность подобных программ основана на способности головного мозга создавать новые нейронные связи, восстанавливать и реструктурировать их, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и сохранить на более долгий срок когнитивные способности пациента. Ряд исследований показали эффективность когнитивного тренинга. Вместе с тем отмечается, что стандартного протокола

Алзепил

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ¹

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.



Перед назначением препарата
ознакомьтесь с полным текстом инструкции
по медицинскому применению

Показания к применению. Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина). Беременность и период лактации. Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных). **С осторожностью:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца, общая анестезия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, одновременный прием НПВП, холиноблокаторов или др. ингибиторов холинэстеразы. **Беременность и период лактации.** Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Особые указания.** После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила®, сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема препарата нет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течении не менее 4 нед, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через 1 мес дозу препарата Алзепил® можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила. **Побочные эффекты.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, редко: синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада. Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: часто: обморок*, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, нечастые: судорожные припадки*, редко: экстрапирамидные симптомы. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые: диарея, тошнота, частые: рвота, диспепсия, анорексия, желудочно-кишечные расстройства, нечастые: кровотечение из желудочно-кишечного тракта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны почек, органов мочеиспускания и печени: часто: недержание мочи, редко: нарушение функции печени, в том числе гепатит. Со стороны кожи и подкожной ткани: частые: сыпь, кожный зуд. Прочее: боль различной локализации, «простуда». * При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению**

РУ: ЛП-000228

Компания, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ALZ_M_T_15
Реклама

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ведения когнитивного тренинга не существует. Если в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ, то в России ввиду недостаточной компьютерной грамотности пожилого населения когнитивный

тренинг подразумевает работу со специалистами в группах или индивидуально с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц.

Заключение

Лечение БА требует комплексного подхода с использованием как ме-

дикаментозных, так и немедикаментозных средств, что позволяет улучшить качество жизни пациентов и их родственников и максимально отсрочить развитие тяжелых осложнений. При этом терапевтические мероприятия необходимо начинать как можно раньше. *

Литература

- World Alzheimer Report 2010. The global economic impact of dementia / Alzheimer's Disease International // www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf.
- 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures / Alzheimer's Association // www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf.
- Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease // *Neurology*. 2006. Vol. 67. № 3. P. 446–452.
- Racine A.M., Clark L.R., Berman S.E. et al. Associations between performance on an abbreviated CogState battery, other measures of cognitive function, and biomarkers in people at risk for Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 54. № 4. P. 1395–1408.
- Bennett D.A., Schneider J.A., Arvanitakis Z. et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies // *Neurology*. 2006. Vol. 66. № 12. P. 1837–1844.
- Harper L., Fumagalli G.G., Barkhof F. et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases // *Brain*. 2016. Vol. 139. Pt. 4. P. 1211–1225.
- Jack C.R., Lowe V.J., Weigand S.D. et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease // *Brain*. 2009. Vol. 5. № 132. Pt. 5. P. 1355–1365.
- Morris J.C., Storandt M., McKeel D.W. et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in 'normal' aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease // *Neurology*. 1996. Vol. 46. № 3. P. 707–719.
- Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 280–292.
- Jack C.R., Knopman D.S., Jagust W.J. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 1. P. 119–128.
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // *Science*. 1993. Vol. 261. № 5123. P. 921–923.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т. 1. Часть 1. М.: Медицина, 1995. С. 315, 510–511.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease // *Neurology*. 1984. Vol. 34. № 7. P. 939–944.
- Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 11. P. 1118–1127.
- McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 263–269.
- Albert M.S., Dekosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. № 3. P. 270–279.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
- Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Int. Med.* 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
- Chertkow H., Feldman H.H., Jacova C., Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia // *Alzheimers Res. Ther.* 2013. Vol. 5. Suppl. 1. S2.
- Cummings J.L., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // *Neurology*. 1996. Vol. 47. № 4. P. 876–883.
- Бурчинский С.Г. Ноотропная и вазотропная фармакотерапия в неврологии: сочетание препаратов или сочетанный эффект? // *Международный неврологический журнал*. 2015. № 7. С. 133–138.
- Kuhl D.E., Minoshima S., Fessler J.A. et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1996. Vol. 40. № 3. P. 399–410.



24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. М., 2013.
25. Christensen D.D. Higher-dose (23 mg/day) donepezil formulation for the treatment of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease // Postgrad. Med. 2012. Vol. 124. № 6. P. 110–116.
26. Cummings J.L., Geldmacher D., Farlow M. et al. High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: drug profile and clinical guidelines // CNS Neurosci. Ther. 2013. Vol. 19. № 5. P. 294–301.
27. Ferris S., Cummings J., Christensen D. et al. Effects of donepezil 23 mg on severe impairment battery domains in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: evaluating the impact of baseline severity // Alzheimers Res. Ther. 2013. Vol. 5. № 1. ID 12.
28. Ihl R., Frölich L., Winblad B. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias // World J. Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 12. № 1. P. 2–32.
29. Carrasco M.M., Agüera L., Gil P. et al. Safety and effectiveness of donepezil on behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2011. Vol. 25. № 4. P. 333–340.
30. Homma A., Imai Y., Tago H. et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2008. Vol. 25. № 5. P. 399–407.
31. Rogers S.L., Friedhoff L.T., Apter J.T. et al. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Dementia. 1996. Vol. 7. № 6. P. 293–303.
32. López-Pousa S., Bermejo-Pareja F., Frank A. The effect of donepezil in comparison with conventional treatment on cognitive functioning and the performance of the patient in a prospective cohort of patients with Alzheimer's disease treated in routine clinical practice in Spain // Rev. Neurol. 2010. Vol. 51. № 10. P. 577–588.
33. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 1. CD005593.
34. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // Clin. Interv. Aging. 2008. Vol. 3. № 2. P. 211–225.
35. Rogers S.L., Doody R.S., Pratt R.D., Ieni J.R. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study // Eur. Neuropsychopharmacol. 2000. Vol. 10. № 3. P. 195–203.
36. Porsteinsson A., Grossberg G., Mintzer J., Olin J. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Curr. Alzheimer Res. 2008. Vol. 5. № 1. P. 83–89.
37. Tariot P.T., Farlow M.R., Grossberg G.R. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 291. № 3. P. 317–324.
38. Mendiola-Precoma J., Berumen L.C., Padilla K., Garcia-Alcocer G. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease // BioMed. Res. Int. Vol. 2016. № 2016. ID 2589276.
39. Vaitkevičius A., Kaubrys G., Audronytė E. Distinctive effect of donepezil treatment on p300 and n200 subcomponents of auditory event-related evoked potentials in Alzheimer disease patients // Med. Sci. Monit. 2015. Vol. 21. P. 1920–1927.
40. Nakamura K., Watanabe N., Ohkawa H. et al. Effects on caregiver burden of a donepezil hydrochloride dosage increase to 10 mg/day in patients with Alzheimer's disease // Patient Prefer. Adherence. 2014. Vol. 8. P. 1223–1228.
41. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии. М., 2012.
42. Картюк В.А., Дудук С.Л., Лелявко И.А. и др. Изучение эффективности и безопасности Алзепила (донепезила) на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 27–32.
43. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
44. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 28–33.
45. Godyn J., Jonczyk J., Panek D., Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials // Pharmacol. Rep. 2016. Vol. 68. № 1. P. 127–138.

Alzheimer's Disease Early Diagnosis and Therapy

N.N. Koberskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nadezhda Nikolayevna Koberskaya, koberskaya_n_n@mail.ru

The article discusses modern approaches to the early diagnosis of Alzheimer's disease using clinical, neurochemical and MRI-negative cases methods. It is shown that optimization of diagnostics contributes to basic therapy earlier onset, which ultimately lengthens the period of relative patient autonomy. Provided data about the use of donepezil in different stages of Alzheimer's disease. Analyzed the efficiency of non-medicamental methods of Alzheimer's disease therapy, including cognitive training, behavioral and psychosocial methods.

Key words: Alzheimer's disease, biomarkers, acetylcholinesterase inhibitors, donepezil