

И.С. Преображенская

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Диагностика и лечение болезни Альцгеймера

Обсуждаются основные вопросы эпидемиологии, ранних и поздних клинических проявлений наиболее частой причины развития деменции в пожилом возрасте — болезни Альцгеймера (БА). Приведены современные данные о патогенезе, новых стратегиях лечения БА, а также об изменении взглядов исследователей на течение этого заболевания. В настоящее время не вызывает сомнений, что БА — длительно текущее заболевание, развивающееся задолго до появления первых клинических симптомов. Это диктует необходимость создания новых диагностических критериев и методов, позволяющих диагностировать заболевание максимально рано.

Подробно обсуждены основные аспекты базовой симптоматической терапии БА. Приведены основные принципы правильного лечения с использованием новых лекарственных форм, позволяющие достичь более полного терапевтического эффекта.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, клинические проявления, течение, принципы лечения.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская IrinaSP2@yandex.ru

Alzheimer's disease: diagnosis and treatment

I.S. Preobrazhenskaya

Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The main issues of the epidemiology and the early and late clinical manifestations of Alzheimer's disease (AD), the most common cause of dementia in the elderly, are discussed. Current data on the pathogenesis of, new treatment strategies for AD, and investigator's altered views on the course of the disease are given. The fact that AD is a long-term, progressive disease that develops long before the occurrence of the first clinical symptoms is beyond question now. This necessitates the design of new diagnostic criteria and methods that allow the disease to be diagnosed as early as possible.

The main aspects of basic symptomatic therapy for AD are discussed in detail. The basic principles of its correct treatment using new dosage forms that permit a complete therapeutic effect to be achieved are given.

Key words: Alzheimer's disease, clinical manifestations, course, treatment principles.

Contact: Irina Sergeyevna Preobrazhenskaya IrinaSP2@yandex.ru

Эпидемиологические данные последних 10 лет свидетельствуют о неуклонном росте числа пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), являющейся самой частой причиной снижения познавательных функций в пожилом возрасте. В ближайшие десятилетия эта тенденция сохранится. Так, если в 2008 г. число пациентов с БА в мире приближалось к 30 млн, то к 2030 г. ожидается увеличение этого показателя примерно до 59 млн, а к 2050 г. — до 115 млн. Таким образом, учитывая, что эта цифра значительно превосходит прогнозировавшиеся ранее показатели (82 млн пациентов к 2040 г.), можно говорить о прогрессирующем росте заболеваемости БА. Столь впечатляющие цифры могут быть следствием увеличения как населения планеты, так и числа пожилых людей. Интересно, что доля пациентов с БА среди всех больных с деменцией, по эпидемиологическим данным, также будет возрастать. Результаты математического моделирования свидетельствуют о том, что к 2030 г. удельный вес БА среди всех случаев деменции достигнет примерно 70%, в то время как сейчас он составляет около 55% [1]. Это может быть связано со снижением доли больных с сосудистой деменцией, преимущественно в странах Евросоюза и США, и ростом числа пожилых людей среди населения планеты, а также с иными причинами.

С момента описания А. Альцгеймером первого клинического и патоморфологического случая БА фундаментально изучены многие аспекты данного заболевания. Наибольших результатов удалось добиться в последние 50 лет. Были исследованы и детально описаны многие нейрхимические, нейропсихологические, морфологические проявления, а также некоторые особенности развития данного заболевания. Сложилось фундаментальное представление о функциональных изменениях в мозге пациентов, чему в немалой степени способствовало развитие нейровизуализации.

Полученные данные позволили детально разработать методы симптоматической коррекции когнитивных и поведенческих расстройств при БА. Значительное число проведенных к настоящему времени клинических исследований показало эффективность ряда лекарственных симптоматических средств. Определены сроки начала лечения, способы титрации дозы, стратегии преодоления нежелательных явлений и методы оценки эффективности терапии. Несмотря на всестороннее и детальное изучение вопросов симптоматического лечения БА, мы до сих пор не можем считать, что эти стратегии полноценны и пациенты с БА получают достаточное лечение [2].

БА — церебральная дегенерация, развивающаяся вследствие накопления токсичного нерастворимого амило-

идного белка. Отложение амилоидного белка является результатом изменения физиологического каскада разрушения предшественника амилоидного белка (amyloid precursor protein — APP) вследствие его неправильного строения, недостаточной или избыточной активности участвующих в катаболизме APP ферментов (альфа-, бета- и гамма-секретаз) или иных процессов катаболизма APP. Агрегации амилоида способствует повышение содержания ацетилхолина в церебральной ткани, активности ряда ферментов, участвующих в синтезе и распаде церебрального ацетилхолина (ацетил- и бутирилхолинэстеразы), уровня холинэстеразы, гомоцистеина и глюкозы крови и др. Результатом взаимосвязи скорости амилоидогенеза и содержания ацетилхолина в церебральных структурах является раннее и наиболее тяжелое поражение структур, богатых ацетилхолином, в частности медиобазальной лобной коры. Прогрессирующий нейродегенеративный процесс распространяется на кору височных, теменных и затылочных отделов головного мозга, приводя к ацетилхолинергической денервации и гибели нейронов в этих областях. При типичном течении БА передние отделы головного мозга поражаются последними, а симптомы, развивающиеся при поражении лобных отделов, в частности поведенческие расстройства, являются одними из наиболее дезадаптирующих и причиняют значительные трудности как пациентам, так и их родственникам и ухаживающим за больными лицам [3].

Попытки разработать методы лечения БА изначально были тесно связаны с появлением и развитием ацетилхолинергической гипотезы когнитивных расстройств. Впервые мнение о том, что когнитивные нарушения являются следствием снижения уровня церебрального ацетилхолина, было высказано в 70-е годы прошлого века [4]. В последующее десятилетие было экспериментально доказано, что расстройства памяти, типичные для БА [5], развиваются при разрушении гиппокампа и поражении нейронов медиобазальной лобной коры. Тяжесть нарушений памяти и внимания при этом напрямую определялась степенью разрушения нейронов указанных отделов головного мозга. Примерно в те же годы K.L. Davis и соавт. [6, 7] было показано, что активность ацетилхолинтрансферазы в височных отделах головного мозга коррелирует со степенью деменции у пациентов с БА. Сходные данные получили позднее и другие исследователи.

В 1990-е годы были разработаны первые симптоматические препараты для лечения БА — ацетилхолинергические средства, токсичность и частота побочных эффектов которых иногда превосходили их эффективность. С течением времени создание новых лекарственных форм этой фармакотерапевтической группы позволило в значительной степени снизить их токсичность. Наиболее эффективными и наиболее часто применяемыми по сей день являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭС) — ривастигмин, галантамин и донепезил [6]. Примерно в те же годы был показан эффект препаратов другой фармакотерапевтической группы — антагонистов NMDA-рецепторов в отношении когнитивных симптомов у пациентов с БА.

Позднее вопросы соотношения амилоидогенеза и ацетилхолинергической церебральной медиации были проанализированы более детально. Было установлено потенцирующее влияние ацетилхолина на амилоидогенез и то, что некоторые ферменты, в частности бутирилхолинэстераза (БХЭС), участвующие в метаболизме ацетилхолина, способствуют церебральному отложению бета-амилоида. Ис-

пользование ИХЭС приобрело иной смысл — влияние на ацетилхолинергическую церебральную медиацию могло также сдерживать прогрессирование БА. В ряде экспериментов было показано, что ривастигмин, одновременно снижающий активность ацетилхолинэстеразы и БХЭС, способствует уменьшению скорости отложения амилоидного белка в веществе головного мозга [8].

Возможное нейропротективное действие было отмечено и у антагонистов NMDA-рецепторов. В эксперименте эти препараты повышали выживаемость нейронов в условиях ишемии. Полученные данные позволили сделать вывод, что эти препараты могут эффективно уменьшать скорость прогрессирования сосудистых и опосредованно нейродегенеративных когнитивных расстройств [9].

На сегодняшний день детальное изучение многих аспектов БА делает возможным создание патогенетических лекарственных средств. Разработка данных препаратов ведется в нескольких направлениях — предотвращение агрегации и уменьшение продукции бета-амилоида, снижение токсических свойств амилоидного белка или повышение его способности к выведению.

К сожалению, большая часть антиамилоидных препаратов не смогли преодолеть вторую фазу клинических исследований. Основными причинами, которые привели к закрытию большинства клинических исследований этих препаратов, были высокая токсичность, плохая проходимость через гематоэнцефалический барьер, короткий период действия и низкая эффективность.

Начатые недавно исследования свидетельствуют о создании веществ, способных удалять бета-амилоид (CogRX, STD 109) [10]. Разработаны вещества, в эксперименте снижающие токсичность амилоидного белка (SEN1500). Новые антиамилоидные препараты хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, что является серьезным успехом, учитывая отсутствие такой способности у большинства антиамилоидных препаратов, созданных ранее. Продолжаются многочисленные исследования препаратов, влияющих на амилоидогенез путем взаимодействия с альфа-, бета- и гамма-секретазами. Наиболее полные данные накоплены в отношении ингибиторов бета-секретаз (BACE1), которые, как и ингибиторы гамма-секретаз, в большинстве случаев не преодолели первую или вторую фазу клинических исследований из-за высокой токсичности и плохой проходимости через гематоэнцефалический барьер. Согласно предварительным данным, Pexel был разработан лекарственный препарат, способный проникать в мозг в достаточной концентрации. В экспериментах было показано, что препарат выражено и достоверно снижает продукцию амилоидного белка в головном мозге. В настоящее время проводятся исследования, направленные на оптимизацию строения его молекулы с целью уменьшения токсических эффектов [10].

Крайне интересными являются различные аспекты иммунотерапии БА — разработка вакцин или антител, способных связывать и элиминировать амилоидный белок и его составляющие. Было показано, что возможной целью для антител могут стать растворимые амилоидные протофибриллы — последний этап перед образованием нерастворимого амилоидного белка и отложением сенильных бляшек. Исследования эффективности моноклональных антиамилоидных антител начаты у пациентов в США; в скором времени такие исследования планируется начать в странах Евросоюза [10].

Опубликованы предварительные результаты исследований, посвященных пассивной и активной иммунизации амилоидных линий мышей. Показано достоверное уменьшение плотности отложений амилоидного белка у экспериментальных животных в парагиппокампальных областях и энторинальной коре. Сходные данные приводит и F. Mattner при использовании у трансгенных мышей вакцины, влияющей непосредственно на амилоидный белок. A. Schneeberger были представлены результаты первой фазы клинических исследований вакцины против амилоидного белка AN1792 (исследования AD01 и AD02 соответственно). В этих исследованиях показаны высокая эффективность и хорошая переносимость данного вида лечения. Полученные результаты позволили рекомендовать начало второй фазы клинических исследований [10].

Таким образом, попытки создания и исследования препаратов, влияющих на амилоидогенез, весьма интересны и перспективны, но пока находятся лишь на стадии лабораторных или клинических экспериментов. Более 20 лет основными лекарственными средствами для лечения БА остаются симптоматические препараты [11].

Трудности, которые до сих пор испытывают врачи при терапии БА, связаны в том числе с отсутствием понимания, когда необходимо начинать лечение, сколько времени его продолжать и какие дозы следует применять. Несмотря на более чем 20-летний опыт, мы до сих пор не знаем ответа на эти вопросы. Имеет значение и низкая информированность населения о природе когнитивных нарушений в позднем возрасте. Уверенность в том, что когнитивные нарушения естественны для пожилых и старых людей, недостаточное освещение проблемы БА в средствах массовой информации, плохая осведомленность об этой проблеме у врачей первичного звена приводят к низкой обращаемости пациентов, поздней диагностике заболевания и как следствие — крайне редкому назначению симптоматической терапии [12]. По большей части диагноз БА устанавливается уже на стадии развернутой деменции, соответственно, и лечение начинается на этой же стадии. Многие пациенты не получают оптимальных доз препаратов вследствие как недостаточной осведомленности врачей о схемах титрации дозы, так и появления побочных эффектов. Серьезной проблемой является невозможность по тем или иным причинам обеспечить регулярный прием препаратов. В значительной степени эта проблема перекликается с отсутствием адекватной поддержки больных ухаживающими за ними лицами или родственниками. Нередко родственники, истощенные годами ухода за пациентом, отказываются продолжать лечение.

В ряде стран разработаны национальные стратегии, направленные на максимально возможное преодоление этих трудностей. Показателен пример Великобритании, где налажено взаимодействие между специалистами, непосредственно занимающимися лечением БА, и врачами первичного звена, к которым чаще всего обращаются эти пациенты. Знание терапевтов о проблеме деменции, высокая настороженность общества в отношении когнитивных проблем пожилого возраста в целом и БА в частности, а также взаимодействие терапевтов, неврологов и психиатров привели к тому, что БА диагностируют в ранние сроки. То же можно сказать и о назначении симптоматической терапии этим пациентам. Совместное и преемственное наблюдение за пациентами неврологов, психиатров и терапевтов, при-

влечение клинических психологов и нейропсихологов сделали более эффективным лечение и реабилитацию этих больных и позволили значительно улучшить качество жизни пациентов и их родственников.

К сожалению, в нашей стране сегодня нет даже данных о распространенности БА. По результатам математического моделирования [13], симптоматическую терапию в Российской Федерации получает около 1,2% пациентов с БА. Говорить о том, сколько из них принимают симптоматические препараты в достаточных дозах, на основании имеющихся данных не представляется возможным.

Эффективность препаратов для симптоматической терапии БА оценивается по нескольким направлениям: непосредственное воздействие на когнитивные функции; влияние на адаптацию пациента и изменение его повседневной активности, а также на некогнитивные нервно-психические расстройства. Показано, что большинство ИХЭС оказывают то или иное действие на эмоциональные, бредовые расстройства и нарушения поведения при данном заболевании. Эти данные, в частности, заставили исследователей рекомендовать прием ИХЭС для лечения поздних стадий БА [14]. Тем не менее принципиально важным, особенно учитывая гипотетическое влияние ИХЭС на отложение амилоидного белка и как следствие — на прогрессирование болезни, является раннее назначение терапии [15].

Согласно данным G. Waldemar и соавт. [14], симптоматическое лечение БА в странах Евросоюза также нельзя признать удовлетворительным. Эпидемиологические исследования показывают, что лечение ИХЭС получают 2—3% пациентов с БА в Венгрии и до 50% пациентов с БА в Швеции и Франции. Редкое назначение лечения — также в основном результат неосведомленности населения, необученности врачей и неправильной оценки терапевтической эффективности.

При назначении ИХЭС следует учитывать, что эффективность лечения напрямую связана с дозой препарата [16, 17]. Несмотря на доказанность этого факта, большинство пациентов с БА получают низкие дозы ИХЭС. Так, при исследовании терапии ИХЭС у 5462 пациентов с БА показано, что более 65% из них получали низкие дозы препарата [18]. Согласно данным ряда авторов [15, 19], из 4,6 млн случаев развития БА в год диагностируется около половины. Примерно половине пациентов с установленным диагнозом БА назначают симптоматическое лечение ИХЭС или антагонистами NMDA-рецепторов, при этом только половина пациентов, получающих лечение, принимают препараты длительно. Большинство пациентов принимают субоптимальные дозы препаратов вследствие их плохой переносимости, незнания врачей о необходимости назначения максимальных доз или недостаточной осведомленности о стратегиях преодоления нежелательных эффектов терапии. Таким образом, длительное лечение в субоптимальных дозах получают около 12% пациентов с БА. Данных о том, сколько пациентов с БА лечатся оптимальными дозами симптоматических лекарственных средств, нет.

Очевидно, что оптимизация терапии в значительной степени зависит от уменьшения числа побочных эффектов и умения врачей преодолевать их развитие. Побочные эффекты ИХЭС проявляются в основном в их действии на желудочно-кишечный тракт и центральные вегетативные структуры. Наиболее часто развиваются тошнота, рвота и диарея

[20]. Указанные симптомы дозозависимы (рис. 1) и часто не позволяют увеличить дозу лекарственного препарата до необходимой. Частота развития побочных эффектов у разных препаратов из группы ИХЭС примерно одинакова при одном типе введения.

Стратегиями преодоления нежелательных явлений служат постепенное увеличение дозы (рекомендуемый шаг для повышения дозы — от 2 до 4 нед), прием препаратов с пищей, малый шаг титрации дозы (возможен, к примеру, при использовании препарата в форме раствора) или изменение способа введения.

В настоящее время зарегистрированы разные лекарственные формы одного из препаратов группы ИХЭС — ривастигмина. Препарат выпускается в виде капсул для перорального приема и в жидкой форме (раствор для перорального приема). В 2007 г. зарегистрирована новая форма — пластырь (Экселон® ТТС). Проведенное исследование эффективности лечения ривастигмином в новой лекарственной форме — пластыре — позволило обсуждать преимущества титрации дозы и переносимости препарата при двух путях введения — пероральном и чрескожном.

Исследования метаболизма и абсорбции ривастигмина при разных способах введения (перорально, внутривенно, чрескожно) [21] показали, что при пероральном приеме ривастигмин наиболее быстро всасывается и так же быстро выводится. При трансдермальном введении всасывание происходит значительно медленнее. Быстрое всасывание ривастигмина при пероральном введении гипотетически может быть причиной почти обязательного развития гастроинтестинальных ацетилхолинзависимых побочных эффектов при титровании дозы. Доказано, что использование пластыря с постепенным высвобождением лекарственного вещества в течение суток сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов [22].

Применение пластыря имеет ряд преимуществ — медленное, постепенное высвобождение лекарственного вещества в кровь позволяет избежать резких подъемов и спадов его концентрации. При трансдермальном способе введения активное вещество попадает в кровь, минуя желудок, и избавляет пациента от необходимости принимать лекарственный препарат с пищей. Постепенный подъем концентрации активного вещества в крови также теоретически может увеличивать «терапевтическое окно», т. е. время, когда концентрация препарата в крови соответствует терапевтическим значениям [23] (рис. 2).

Исследование эффективности новой лекарственной формы ривастигмина (пластырь, Экселон® ТТС) было проведено в крупном многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом с двойной маскировкой исследо-

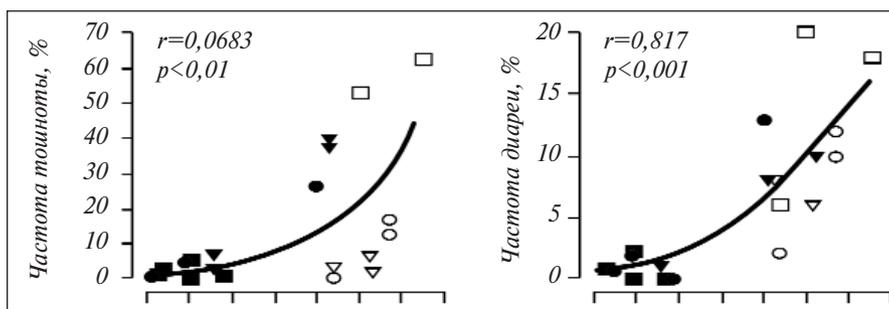


Рис. 1. Частота развития нежелательных эффектов терапии у пациентов с БА на фоне приема ИХЭС (цит. по [20])

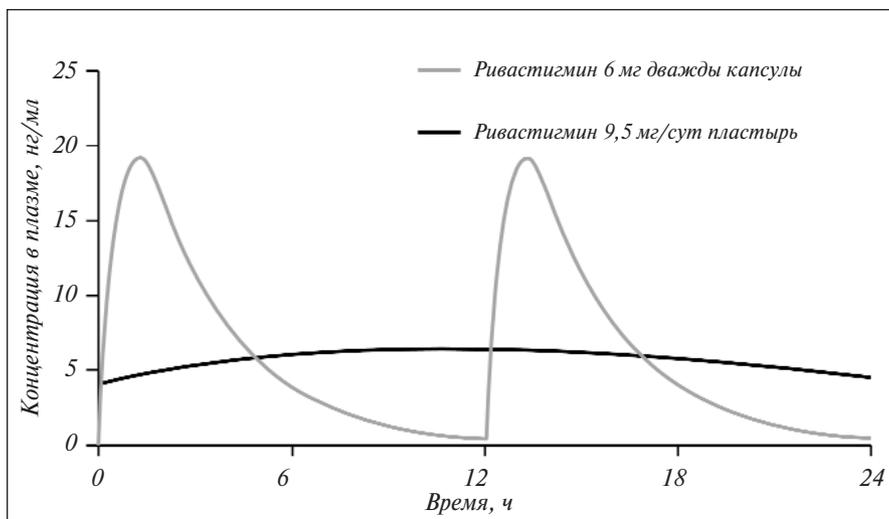


Рис. 2. Изменение концентрации ривастигмина в зависимости от типа введения (цит. по [24])

вании IDEAL [25—27]. В исследование было включено 1195 пациентов 50—85 лет с вероятной БА. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями DSM-IV (Diagnostic and Statistic Manual and Mental Disorders, 4th edition) и критериями вероятной БА NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association). Общий балл краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС, Mini Mental State Examination) на момент включения пациентов в исследование составлял 10—20. Длительность исследования составила 24 нед. Препарат назначался в виде пластыря или в капсулах.

Анализ эффективности проводился через 16 и 24 нед лечения. Показатели сравнивались с исходными на момент рандомизации пациентов в исследование.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у пациентов, получавших ривастигмин, наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности когнитивных расстройств по сравнению с таковыми у пациентов, получавших плацебо. На 24-й неделе исследования у 27,4 и 28,5% пациентов, применявших пластырь 10 см² и принимавших капсулы, было отмечено увеличение общего балла шкалы ADAS-Cog на 4 балла или более.

Анализ переносимости и безопасности лечения показал, что статистически значимых различий частоты и выра-

женности нежелательных явлений между группами пациентов, применявших ривастигмин в пластыре 10 см² и плацебо, не отмечалось. Наиболее частыми побочными явлениями были тошнота и рвота. Большая часть нежелательных явлений были легко или умеренно выраженными. Количество серьезных нежелательных явлений составило 9% в группе плацебо, 7% в группе пациентов, получавших Экселон® в капсулах, и 8% в группе пациентов, применявших Экселон® в пластыре с постепенным повышением дозы до 10 см². Нежелательные явления как причина отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании встречались одинаково часто во всех группах (11% – пластырь 10 см², 9% – капсулы и 6% – плацебо). Наиболее часто к отказу от продолжения исследования приводили нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Местные кожные проявления (раздражение, сухость, шелушение в месте адгезии пластыря) развивались нечасто. Согласно данным исследователей, пациенты, у которых не было раздражения кожи в месте фиксации пластыря или оно было легко выражено, составили от 90 до 98% (в зависимости от размера пластыря – от 5 до 10 см²). У 8% пациентов, получавших препарат в форме пластыря, и у 4% пациентов, принимавших плацебо, отмечалась эритема в месте прикрепления пластыря, выраженность которой была охарактеризована как значительная. Кожные реакции достоверно чаще не развивались у пациентов из стран с жарким климатом и у пациентов с достаточно высоким уровнем физической активности.

Целью исследования было не только оценить динамику когнитивных расстройств, но и возможность снижения нагрузки на ухаживающих за больными лиц и эффективность применения новой лекарственной формы по сравнению с капсулами [24]. Был использован ряд опросников, в частности опросник ADCPQ (Alzheimer's Disease Caregiver Preference Questionnaire). Опросник заполняли пациенты всех групп или ухаживающие за ними лица до назначения лечения, на 8-й и 24-й неделях терапии. Пациенты должны были ответить на ряд вопросов, из которых следовало, какая лекарственная форма (капсулы или пластырь) является более предпочтительной, и, начиная с 8-й недели лечения, обосновать свое предпочтение [25].

Анкеты ADCPQ проанализированы у 1059 пациентов. Анкетирование на 8-й неделе терапии показало, что 68% ухаживающих за больными лицами отдают предпочтение Экселону® в виде пластыря по сравнению с капсулами, 70% считают пластырь более легким для использования. На 24-й неделе терапии 72% ухаживающих за больными отдавали предпочтение Экселону® в виде пластыря и 64% респондентов считали, что он более удобен в применении.

Были также проанализированы причины выбора той или иной лекарственной формы препарата [27, 28]. Наиболее частыми причинами выбора лекарственной формы были: более легка в применении, нет или меньше побочных эффектов, более комфортна в использовании. Причинами, согласно которым отдавалось предпочтение капсулам, а не пластырю, были: легче использовать (45%), пациент может принимать сам (11%), нет или меньше побочных эффектов, преимущественно раздражения кожи в месте адгезии пластыря (9%), или привычка к традиционному способу приема препарата (8%).

Важным для повышения качества терапии является увеличение ее длительности. Многими исследователями было показано, что длительная терапия БА способствует до-

стоверному замедлению прогрессирования когнитивных нарушений. Наиболее показательным в этом плане является исследование В. J. Small и соавт. [7], в котором была оценена сравнительная динамика когнитивных функций у пациентов с БА на фоне лечения ИХЭС и у пациентов, не получавших лечения. Длительность исследования составила 5 лет. Показано, что у пациентов, принимавших ИХЭС, сохранялся достоверно более высокий уровень когнитивных функций, чем у пациентов, не получавших терапии, в течение всего периода наблюдения. Учитывая, что в начале лечения пациенты были сопоставимы по тяжести когнитивных расстройств, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что лечение ИХЭС замедляет прогрессирование БА и должно начинаться максимально рано.

В отношении длительности терапии БА интересно исследование G. Singh и соавт. [29], которые проанализировали сроки лечения ИХЭС у 17 742 пациентов с БА, проживающих на территории Калифорнии. Средняя длительность терапии не различалась в зависимости от препарата и составила в среднем 135 дней для ривастигмина, применяемого перорально, и 120 дней для донепезила. Полученные данные наряду с результатами других исследований позволяют сделать вывод о том, что, несмотря на очевидность долгосрочной и, возможно, постоянной терапии БА, на практике такое лечение осуществляется крайне редко.

Важны обучение и психологическая поддержка родственников пациентов с БА и лиц, ухаживающих за такими больными. Понимание состояния пациентов, особенностей коммуникации с ними непосредственно влияет на лечение [30, 31]. Само установление диагноза БА является стрессовым для родственников больного. Родственнику пациента с БА важно знать, что врачи делают все возможное для лечения. Чрезвычайно важны эмоциональная и психологическая поддержка родственников пациентов с БА, построение правильных отношений между пациентом и ухаживающим за ним лицом, между пациентом и его родственниками, между родственниками и врачом и т. д. Своевременное взаимодействие при появлении новых симптомов болезни позволит быстро и правильно скорректировать дозу принимаемых препаратов, оценить преимущества назначения той или иной лекарственной формы в каждом конкретном случае. Тесное взаимодействие между врачом, пациентом и ухаживающим лицом позволит подобрать максимально правильный и удобный режим дозирования препарата и соблюдать его прием без пропусков и передозировки, что часто возникает вследствие забывчивости пациентов [30].

Таким образом, более чем 20-летний опыт применения симптоматических лекарственных средств при БА, к сожалению, не является основой для правильного и качественного лечения этих больных. Вариантами оптимизации терапии могут быть своевременное и раннее назначение лечения, длительный (возможно, пожизненный) прием оптимальных доз препаратов и, на что хотелось бы обратить особое внимание, использование современных лекарственных форм, в частности пластыря (Экселон® ТТС). Учитывая разный ответ и разную переносимость лечения у пациентов с БА, крайне важно наблюдение за пациентом на протяжении всего периода болезни. Налаживание коммуникаций между врачами различных специальностей и обучение специалистов позволяют своевременно выявлять БА и, соответствен-

но, раньше начинать лечение пациента. Терапия должна быть персонализированной и при необходимости корректироваться. Несомненно важным представляется налаживание правильного отношения к заболеванию в семье пациен-

та, а также психологическая поддержка и обучение родственников и ухаживающих за больным лиц. Возможно, такое отношение к проблеме БА позволит существенно улучшить качество жизни этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ziegler-Graham K. et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2007;3(Suppl.):168—9.
- Bullock R. New drugs for Alzheimer's disease and other dementias. *Br J Psychiatry* 2002;180:135—9.
- Galasko D. New approaches to diagnose and treat Alzheimer's disease: a glimpse of the future. *Clin Geriatr Med* 2001;17(2):393—410.
- Davies P., Maloney A.J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
- Лурия А.П. Нейропсихология памяти. М.: Педагогика, 1974;311 с.
- Davis K.L., Thal L.J., Gamzu E.R. et al. A double-blind placebocontrolled multicentre study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *New Engl J Med* 1992;327:1253—9.
- Small B.J., Fratiglioni L., Vitanen M. et al. In: Vellas B. et al. Research and practice in Alzheimer's disease. Paris: Serdi Publisher, 2001;29—34.
- Mesulam M., Guillozet A., Shaw P. et al. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis* 2002;9:88—93.
- Danysz W., Parsons C.G., Mobius H.-J. et al. Neuroprotective and symptomatic action of memantine relevant for Alzheimer's disease — A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000;2:85—97.
- Alzheimer's and Parkinson's diseases: advances, concepts and new challenges. Materials of the 10th International conference on Alzheimer's & Parkinson's disease. Barcelona, Spain, march 9—13, 2011.
- Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors. A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000;157:4—15.
- Werner P., Heink J. Stigma by association and Alzheimer's disease. *Aging and Mental Health* 2008;12:92—9.
- Сравнительная фармакоэкономическая оценка современных препаратов для терапии болезни Альцгеймера. Отчет РГМУ, Российского общества клинических исследований. ООО Центр фармакоэкономических исследований, 2007.
- Waldemar G., Phung K.T., Burns A. et al. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:47—54.
- Solomon P.R., Murphy C.A. Should we screen for Alzheimer's disease? A review of the evidence for and against screening Alzheimer's disease in primary care. *Geriatrics* 2005;60:26—31.
- Anand R., Messina J., Hartman R. et al. Dose-response effect of rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 2000;2:68—72.
- Burns A. et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease — results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Dis* 1999;10:237—44.
- Raschetti R. et al. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:361—8.
- Small G., Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2705—13.
- Imbimbo B.P. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001;15:375—90.
- Francis L.S., Laplanche R. Absorption, metabolism and disposition of [¹⁴C] SDZ ENA 713, an acetylcholinesterase inhibitor, in minipigs following oral, intravenous, and dermal administration. *Pharmaceut Res* 1998;15(10):1614—20.
- Cummings J., Lefevre G., Small G. et al. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology* 2007;69:10—3.
- Oertel W., Ross J.S., Eggert K. et al. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;69:4—9.
- Mercier F., Lefevre G., Huang H.L. et al. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr Med Res Opin* 2007;23:199—204.
- Winblad B., Grossberg G., Frolich L. et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;69:14—22.
- Winblad B., Cummings J., Andreasen N. et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of transdermal patch in Alzheimer's disease — rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:456—67.
- Winblad B., Kawata A., Beusterien K. et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:485—91.
- Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Экселон в терапии болезни Альцгеймера. *Неврол журн* 2008;6:51—8.
- Singh G., Thomas S.K., Arcona S. et al. Treatment persistency with rivastigmine and donepezil in a large state medicaid program. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1269—70.
- Davis K.L. et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA* 1999;281:1401—6.
- Kurz A., Farlov M., Quarg P. et al. Disease stage in Alzheimer disease and treatment effects of rivastigmine. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 2004;18:123—8.

Статья напечатана при поддержке компании «Новартис».