

Эффективность применения препарата Альмер (донепезила гидрохлорид) у пациентов с болезнью Альцгеймера

Н.Ю. БАЧИНСКАЯ, д. мед. н.; В.А. ХОЛИН; А.А. ШУЛЬКЕВИЧ; К.Н. ПОЛЕТАЕВА

/ГУ Институт геронтологии
АМН Украины, Киев/

Резюме

Эффективность застосування препарату Альмер (донепезила гідрохлорид) у пацієнтів з хворобою Альцгеймера

Н.Ю. Бачинська, В.О. Холін, А.А. Шулкевич, К.М. Полетаєва

При хворобі Альцгеймера відмічається зниження активності холінергічної системи як в корі, так і в інших структурах головного мозку. Ці дані привели до ідеї розробки препаратів, спрямованих на підвищення функції холінергічної системи мозку. Найбільш ефективним напрямком в цій сфері на сучасному етапі є підвищення концентрації ацетилхоліну при застосуванні інгібіторів ацетилхолінестерази. Основними препаратами цієї групи являються: Donepezil, Rivastigmin, Galantamin. В результаті проведеного курсу лікування Альмером (донепезила гідрохлорид) у пацієнтів з хворобою Альцгеймера (початкова та помірні стадії) встановлено позитивну дію препарату на загальний стан хворих, їх когнітивні функції, поведінку та електрофізіологічні параметри за даними когнітивних викликаних потенціалів (P 300).

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, Альмер (донепезила гідрохлорид), інгібітори ацетилхолінестерази

Summary

An effectiveness of the treatment with Almer (donepezil hydrochloride) in Alzheimer's disease patients

N. Yu. Bachinskaya, V.A. Kholin, A.A. Shulkevich, K.N. Polyetayeva

In Alzheimer's disease, a decrease of cholinergic system is found in both, the cortex and other brain areas. These data suggested an idea of developing medications that would increase the brain cholinergic function. So far, the most currently effective direction appears to be increase of acetylcholine concentration by the way of inhibition of the acetylcholinesterase, an enzyme that catalyzes acetylcholine hydrolysis. The major medications of this group include: Donepezil, Rivastigmin, Galanthamin. We studied the effectiveness of Almer (Donepezil hydrochloride). Following the course of treatment of patients with Alzheimer's disease, initial and mild stages of pronouncement, we observed a positive effect of the drugs on patients' general status, memory, speech, behavioral characteristics and cognitive evoked potentials (P 300).

Keywords: Alzheimer's disease, Almer (Donepezil hydrochloride), acetylcholinesterase inhibitors

Болезнь Альцгеймера (БА) – заболевание, характеризующееся прогрессирующей деменцией с типичными нейropatологическими симптомами и нейрохимическими изменениями в уязвимых регионах мозга [1, 3, 4]. Деменция – основное клиническое проявление БА – представляет собой клинический синдром, характеризующийся выраженной утратой интеллектуальных способностей, в первую очередь памяти, что приводит к нарушению возможностей социального, профессионального и бытового функционирования.

В механизмах реализации мнестической функции важную роль играет холинергическая система [7, 8, 9, 13, 16, 18, 19, 20, 33, 35, 43]. Так, фармакологическая блокада холинергической системы воспроизводит основные черты мнестических нарушений, присущих БА. Введение больших доз скополамина (блокатора постсинаптических холинергических рецепторов, с преимущественной тропностью к ЦНС) здоровым добровольцам приводило к модально-неспецифическим нарушениям долговременной и кратковременной памяти [10]. Предложена холи-

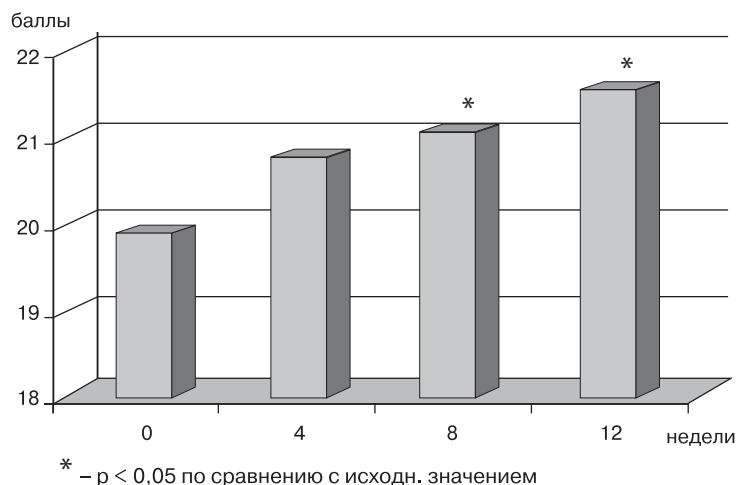


Рис. 1. Динамика значений MMSE у больных БА под влиянием лечения препаратом АЛЬМЕР

нергическая гипотеза патогенеза БА, согласно которой многие когнитивные, функциональные и поведенческие симптомы возникают в связи с нарушением холинергической нейротрансмиссии [7, 15, 25]. Это происходит в связи со снижением активности холинацетилтрансферазы и уменьшением захвата холина, а также в результате дегенерации холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, уменьшением холинергических кортикальных проекций, количества мускариновых и никотиновых рецепторов [5, 14, 24, 25, 36, 38]. Наряду с нарушением собственно холинергической системы, в последние годы все больше внимания уделяется роли глутаматергической системы в формировании когнитивного дефицита при БА, а также комплексному характеру взаимодействий различных нейротрансмиссивных систем в реализации когнитивных функций [29, 34, 40, 41]. Существуют данные, свидетельствующие о связи между холинергической и глутаматергической системами. Установлено, что ацетилхолин (АХ) позитивно влияет на глутаматергические нейроны неокортекса и гиппокампа через никотиновые и мускариновые рецепторы [21]. Накопленные данные привели к идее разработки препаратов, направленных на повышение холинергической функции головного мозга, в частности, увеличение уровня АХ за счет уменьшения его разрушения или стимуляции выделения синаптического АХ, а также активации ацетилхолиновых, мускариновых и никотиновых рецепторов [2, 4, 17, 26, 37, 41]. Наиболее распространенным в настоящее время подходом является увеличение концентрации АХ путем ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) – фермента, подвергающего АХ гидролизу [17, 22]. Кроме того, исследования показали, что ингибиторы АХЭ способствуют увеличению продукции иммуносупрессивного цитокина интерлейкина-4, который предупреждает повреждение нервных клеток, индуцированное активированной микроглией. Повреждающий эффект активированной микроглии возникает вследствие выделения фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и оксида азота. Повышение уровня интерлейкина-4 тормозит выделение этих повреждающих факторов, что приводит к замедлению нейродегенеративного прогрессирования [31].

Одним из основных препаратов ингибиторов АХЭ нового поколения является донепезила гидрохлорид. Донепезила гидрохлорид разработан на основе пиперидина, химически отличающегося от других веществ, механизм действия которых при БА изучается в настоящее время [3, 11, 12, 16, 22, 23, 39, 41]. Оригинальный препарат синтезирован в начале 90-х годов и с 1996 г. разрешен к медицинскому применению. Во время доклинических испытаний с использованием различных моделей *in vivo* и *in vitro* было показано, что Донепезил является мощным специфическим ингибитором АХЭ. При проведении экспериментальных исследований на крысах с изучением активности АХЭ Донепезил продемонстрировал более высокую селективность по отношению к мозговой ткани, чем физостигмин. Увеличение содержания АХ в головном мозге при назначении Донепезила сопровождалось улучшением процессов обучения и памяти у животных с искусственной холинергической гипофункцией при проведении поведенческих тестов [11, 12, 16, 39]. Клиническая эффективность Донепезила при БА была доказана во многих исследованиях, в том числе и в мультицентровых плацебо контролируемых [27, 28, 30, 42]. В 2008 году компания Актавис зарегистрировала в Украине генерический препарат Альмер (донепезила гидрохлорид). Препарат производится с учетом требований GMP и имеет доказанный профиль биоэквивалентности.

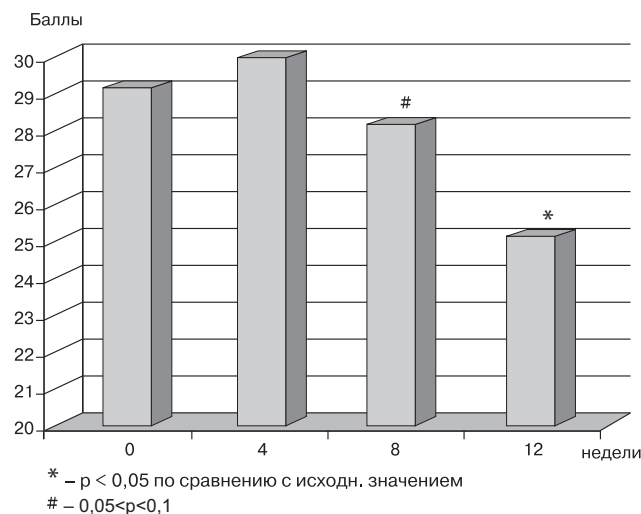


Рис. 2. Динамика значений ADAS cog у больных БА под влиянием лечения препаратом АЛЬМЕР

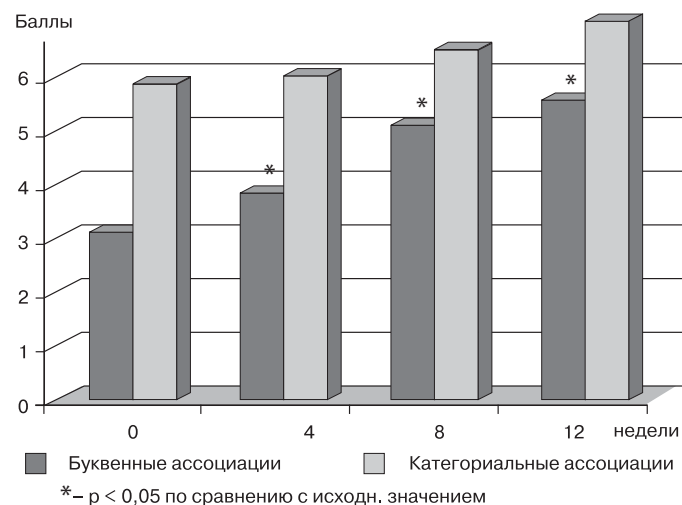


Рис. 3. Динамика значений теста беглости речи у больных БА под влиянием лечения препаратом АЛЬМЕР

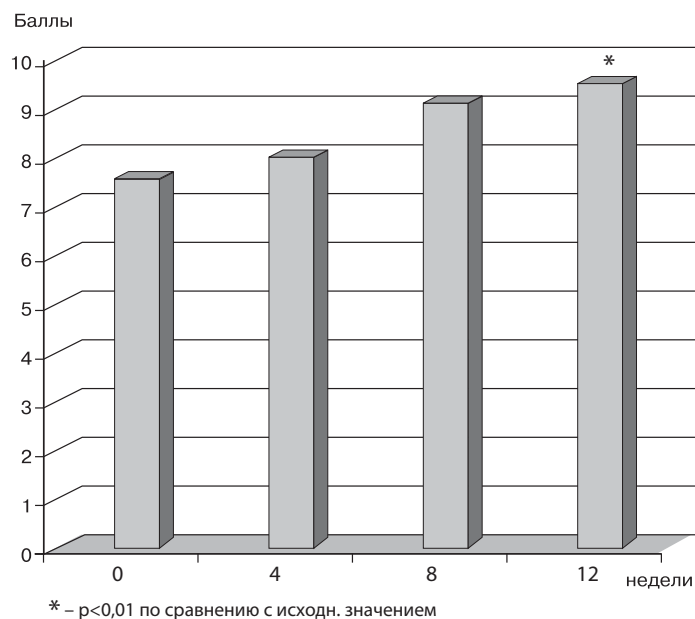


Рис. 4. Динамика значений батареи тестов лобной дисфункции у больных БА под влиянием лечения препаратом АЛЬМЕР

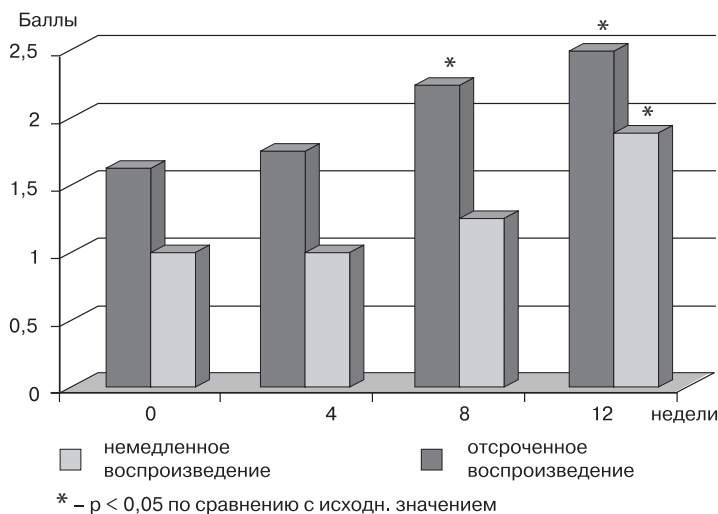


Рис. 5. Динамика показателя теста запоминания 5 слов у больных БА под влиянием лечения препаратом АЛЬМЕР

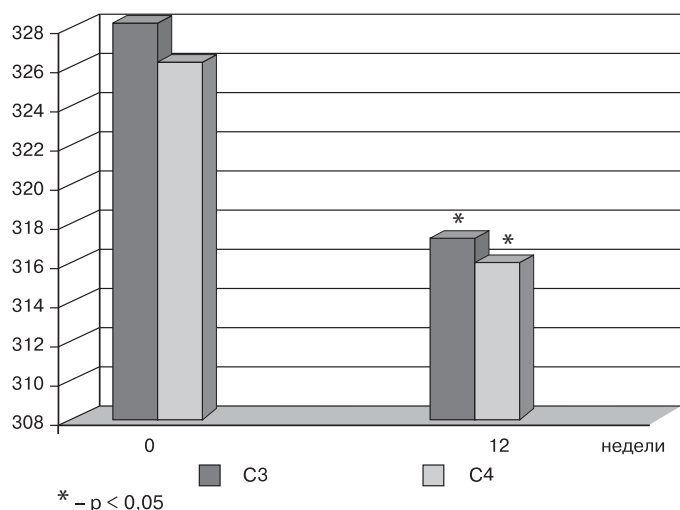


Рис. 6. Динамика латентности пика N2 КВП у больных БА под влиянием лечения препаратом АЛЬМЕР, мс

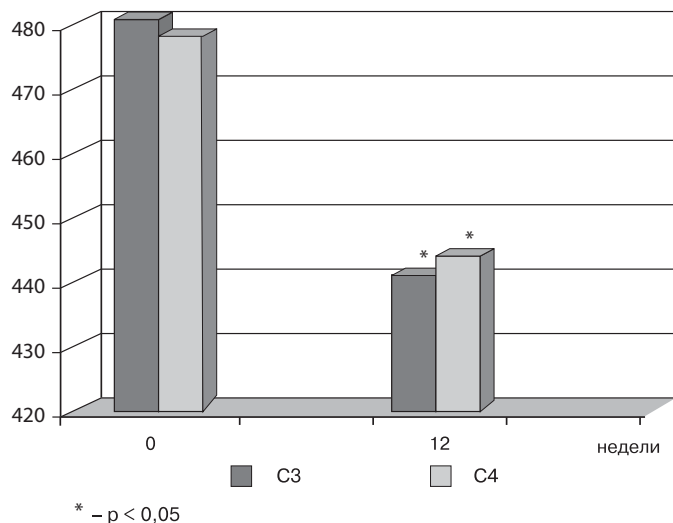


Рис. 7. Динамика показателя латентности пика P3 КВП под влиянием лечения препаратом АЛЬМЕР, мс

Целью настоящего исследования было оценить терапевтическую эффективность, безопасность и переносимость препарата Альмер у пациентов, страдающих начальной и умеренной степенью тяжести деменцией при болезни Альцгеймера.

Материалы и методы исследования

В проведенное нами исследование по изучению эффективности препарата Альмер включались больные БА старшего возраста с легкой и умеренной степенью выраженности заболевания, соответствующие критериям МКБ – 10, DSM – IV и NINCDS/ADRDA [32].

Критериями исключения являлись:

- дефицит витамина B₁₂ или фолиевой кислоты;
- клинически значимые обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма;
- недавние (менее 2 лет) гематологические и онкологические заболевания;
- клинически значимые заболевания пищеварительной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, почек и печени, которые не являются стабильными;
- признаки других серьезных психических и/или неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезнь Паркинсона, шизофрения;
- моно или биполярная депрессия;
- эпилепсия;
- травма головы с потерей сознания в течение последнего года; осложненные формы болезни Альцгеймера, сопровождающиеся бредом;
- деменция на фоне алкоголизма или наркомании.

Для оценки эффективности и переносимости препарата использовались следующие методы исследования: неврологическое, общеклиническое обследование, нейропсихологическое исследование (тест MMSE, тест ADAScog, тест беглости речи, тест запоминания 5 слов, батарея тестов лобной дисфункции), исследование когнитивных вызванных потенциалов в парадигме P300.

В исследовании приняли участие 30 больных старшего возраста с легкой и умеренной степенью выраженности БА. Средний возраст пациентов составил 71,7 ± 2,5 года. Средняя продолжительность заболевания – 20,5 ± 3,5 месяца. Альмер назначался амбулаторно в дозе 5 мг в течение первого месяца с возможным последующим увеличением дозы до 10 мг один раз в сутки. Курс лечения продолжался 3 месяца.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлена положительная динамика в отношении основных симптомов заболевания. По данным теста MMSE у больных улучшилось общее когнитивное функционирование. Когнитивный статус улучшался по мере увеличения продолжительности лечения от 1-го до 3-х месяцев (рис. 1).

Изменения общего балла MMSE происходили преимущественно за счет субтестов «ориентация во времени», «ориентация в месте», «внимание и счет», «память и речь». Улучшение когнитивного статуса под влиянием терапии препаратом Альмер проявлялось также в уменьшении общего количества баллов по шкале ADAScog после 8 и 12 недель лечения (шкала ADAScog инвертирована: 70 баллов – максимально выраженные нарушения, 0 баллов – отсутствие нарушений).

Литература

В результате проведенных исследований функции речи, по данным теста беглости речи установлено, что уже через 1 месяц лечения препаратом Альмер обследованные больные лучше выполняли задания по субтесту буквенных ассоциаций, что может свидетельствовать об усилении активности височной области мозга. Согласно данным Baldo J.V. и др. [6], полученным при помощи функциональной нейрофизиологизации, выполнение субтеста буквенных ассоциаций связано с активностью височной области мозга, в то время как выполнение субтеста категориальных ассоциаций – с активностью в лобных долях.

Одними из наиболее сложно организованных и важных для целостного поведения человека являются исполнительные функции. В данном исследовании нами для оценки изменений в домене исполнительных функций использовалась батарея лобной дисфункции. Результаты динамики изменения данных функций в процессе исследования приведены на рис. 4

Основным клиническим симптомом БА является нарушение в системе кратковременной памяти. В связи с необходимостью количественной оценки мнестического дефицита был предложен тест запоминания 5 слов. Данный тест имеет высокие показатели чувствительности и специфичности относительно оценки мнестического дефицита при БА. Оценивалось немедленное и отсроченное воспроизведение 5 слов. Результаты теста представлены на рис. 5.

В качестве оценки функционального состояния головного мозга и когнитивной сферы в настоящем исследовании были использованы также когнитивные вызванные потенциалы (КВП) в парадигме случайно возникающего события. Многие исследования показали информативность данного метода как для диагностики когнитивных нарушений, так и для оценки эффективности фармакотерапии.

Положительная динамика при лечении препаратом Альмер заключалась в улучшении показателей когнитивных вызванных потенциалов P300. Так, после трехмесячного курса лечения регистрировалось достоверное уменьшение параметра латентности пика N2 и P3 КВП, что свидетельствовало об улучшении процесса восприятия, обработки информации и функционирования системы памяти в целом.

Кроме того, в процессе лечения родственниками больных отмечено улучшение ряда поведенческих характеристик пациентов, таких как взаимодействие с окружающими и участие в беседе, интерес и вовлеченность при общении, инициативность.

Выводы

1. Применение препарата Альмер у больных БА с начальной и умеренной стадией выраженности деменции способствует улучшению общего состояния пациентов, их когнитивных функций, а также поведенческих характеристик.
2. При этом отмечается улучшение качества жизни как больных БА, так и их родственников.
3. Препарат Альмер хорошо переносится больными, его использование в течение 3 месяцев в указанной дозировке не сопровождалось возникновением серьезных побочных эффектов.

1. Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера [Текст] / Н.Ю. Бачинская // *Doctor*. – 2002. – №5. – С. 27–30.
2. Бачинская Н.Ю. Современные подходы к лечению болезни Альцгеймера [Текст] / Н.Ю. Бачинская // *Фармакологічний вісник*. – 1999. – №1. – С. 53–60.
3. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера [Текст] / С.И. Гаврилова. – М.: Пульс, 2003. – 320 с.
4. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера (патогенетические и клинические аспекты) [Текст] / Н.Ю. Бачинская, Н.Б. Маньковский // *Медицинский Всесвіт*. – 2003. – Т.3, №2. – С. 94–100.
5. Aubert I., Araujo D., Cecyre D., Robitaille Y., Gauthier S., Quirion R. Comparative alterations of nicotinic and muscarinic binding sites in Alzheimer's and Parkinson's diseases // *J. Neurochem*. – 1992. – Vol. 58. – P. 529–541.
6. Baldo J.V., Schwartz S., Wilkins D., Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – Vol. 12, №6. – P. 896–900.
7. Barker GR, Warburton EC. Critical role of the cholinergic system for object-in-place associative recognition memory // *Learn Mem*. – 2008. – Vol. 16, №1. – P. 8–11.
8. Bartus R., Dean R., Beer B., Lippa A. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction // *Science*. – 1982. – Vol. 217. – P. 408–417.
9. Beach T., Kuo Y., Spiegel K. et al. The cholinergic deficit coincides with Abeta deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer's disease // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* – 2000. – Vol. 59. – P. 308–313.
10. Beatty W.W., Butters N., Janowsky D.S. Patterns of memory failure after scopolamine treatment: Implications for cholinergic hypothesis of dementia // *Behav. Neurol. Biol.* – 1986. – Vol. 45. – P. 196–211.
11. Burns A., Rossor M., Hecker J., Gauthier S., Petit H. et al. The effects of Donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial // *Dementia and Geriatr. Cogn. Disord.* – 1999. – N10. – P. 237–244.
12. Burt T. Donepezil and related cholinesterase inhibitors as mood and behavioral controlling agents // *Current Psychiatry Reports*. – 2000. – Vol. 2. – P. 473–478.
13. Cassel J.C., Mathis C., Majchrzak M., Moreau P.H., Dalrymple-Alford J.C. Coexisting cholinergic and parahippocampal degeneration: a key to memory loss in dementia and a challenge for transgenic models? // *Neurodegener Dis.* – 2008. – Vol. 5, N5. – P. 304–17.
14. Court J., Perry E. CNS nicotinic receptors-possible therapeutic targets in neurodegenerative disorders // *CNS Drugs*. – 1994. – Vol. 2. – P. 216–233.
15. Cummings J., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47. – P. 876–883.
16. Cummings J.L., Donobue J.A., Brooks R.L. The relationship between Donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 8. – P. 134–140.
17. Cutler N.R., Sramek J.J. Review of the next generation of Alzheimer's disease therapeutics: challenges for drug development // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 25. – P. 27–57.
18. Dashniani M., Beselia G., Maglakelidze G., Burjanadze M., Chkhikvishvili N. Effects of the selective lesions of cholinergic septohippocampal neurons on different forms of memory and learning process // *Georgian Med News*. – 2009. – Vol. 166. – P. 81–85.
19. Davies P., Maloney A. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease // *Lancet*. – 1976. – №2. – P. 1403.
20. Davis P., Mohs R., Marin D., et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease // *JAMA*. – 1999. – N281. – P. 308–313.
21. Dijk S., Francis P., Stratmann G., Bowen D. Cholinomimetics increase glutamate outflow by an action on the corticoatrial pathway: implications for Alzheimer's disease. // *J. Neurochem*. – 1995 – Vol. 65 – P. 2165–2169.
22. Feldman H. Gracon S. AD symptomatic drugs under development. / Gauthier S. ed. // *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. – London: Martin Dunitz, 1996. – P. 239–259.
23. Fillit H., Gutterman E.M., Lewis B. Donepezil use in managed care: effects on health care costs and utilization // *Clin. Ther.* – 1999. – Vol. 12. – P. 2173–2185.
24. Flynn D., Weinstein D., Mash D. Loss of high-affinity agonist binding to M1 muscarinic receptors in Alzheimer's disease: implications for the failure of cholinergic replacement therapies // *Ann. Neurol.* – 1991 – Vol. 29 – P. 256–262.
25. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-Mental State" // *Journal of Psychiatric Research*. – 1975. – Vol. 12 – P. 189–198.
26. Francis P.T., Palmer A.M., Snape M., Wilcock G.K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 66. – P. 137–147.
27. Gauthier S. Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 25. – P. 73–89.
28. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P., Morgan L.C., Moore C.G., Jonas D.E. 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, N2. – P. 211–25.
29. Homma A., Imai Y., Tago H., Asada T., Shigeta M., Iwamoto T., Takita M., Arimoto I., Koma H., Ohbayashi T. 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, N5. – P. 399–407.
 30. Jeltsch-David H., Koenig J., Cassel J.C. Modulation of cholinergic functions by serotonin and possible implications in memory: general data and focus on 5-HT(1A) receptors of the medial septum // *Behav Brain Res*. – 2008. – Vol. 195, N1. – P. 86–97.
 31. Lopez O.L., Mackell J.A., Sun Y., Kassalow L.M., Xu Y., McRae T., Li H. Effectiveness and safety of donepezil in Hispanic patients with Alzheimer's disease: a 12-week open-label study // *J Natl Med Assoc*. – 2008. – Vol. 100, N11. – P. 1350–8.
 32. Lugaresi A., Di Iorio A., Iarlori C. et al. IL-4 in vitro production is upregulated in Alzheimer's disease patients treated with acetylcholinesterase inhibitors // *Experimental Gerontology*. – 2004. – Vol. 39, N4. – P. 653–657.
 33. McKhann G., Dracham D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services. Task Force on Alzheimer's Disease // *Neurology*. – 1984. – Vol. 4. – P. 939–944.
 34. Meltzer C.C., Francis P.T. Brain aging research at the close of the 20th century: from bench to bedside // *Dialogues in clinical neuroscience. Cerebral Aging*. – 2001. – Vol. 3, N3. – P. 167–180.
 35. Mikami A., Masuoka T., Yasuda M., Yamamoto Y., Kamei C. Participation of cholinergic system in memory deficits induced by blockade of hippocampal mGlu(1) receptors // *Eur J Pharmacol*. – 2007. – Vol. 575, N1–3. – P. 82–86.
 36. Minger S., Esiri M., McDonald B., et al. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1460–1467.
 37. Nordberg A., Alafuzoff I., Winblad B. Nicotinic and muscarinic subtypes in the human brain: changes with aging and dementia. // *J. Neurosci. Res*. – 1992. – Vol. 31 – P. 103–111.
 38. O'Hara R., Derouesne C. Therapeutic approaches to age-associated neurocognitive disorders // *Dialogues in clinical neuroscience. Cerebral Aging*. – 2001. – Vol. 3, N3. – P. 191–213.
 39. Perry E., Morris C., Court J., et al. Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's: possible index of early neuropathology // *Neuroscience*. – 1995 – Vol. 64 – P. 385–395.
 40. Rogers S.I., 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 // *European Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 10 – P. 195–203.
 41. Sunderland T. Neurotransmission in the aging central nervous system / Salzman C. ed. // *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. – Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1998. – P. 51–69.
 42. Sunderland T. Alzheimer's disease, cholinergic therapy and beyond // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 6, Suppl.1. – P. 56–63.
 43. Waldemar G., Winblad B., Engedal K. et al. Benefits of Donepezil on cognition, function and neuropsychiatric symptoms in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over one year / Iqbal K., Sisodia S., Winblad B. // *Alzheimer's Disease: advances in etiology, pathogenesis and Therapeutics*. – Chichester, NY, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: WILEY, 2001. – P. 725–738.
 44. Wisman L.A., Sahin G., Maingay M., Leanza G., Kirik D. Functional convergence of dopaminergic and cholinergic input is critical for hippocampus-dependent working memory // *J. Neurosci*. – 2008. – Vol. 28, N31. – P. 7797–7807.