

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ хвороби Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера – найпоширеніша форма деменції в Японії, після неї за частотою виникнення йдуть судинна деменція та деменція з тільцями Леві. Указана нозологія є серйозною проблемою та досить важким тягарем для хворого і членів його родини, оскільки пацієнти з важкими формами хвороби Альцгеймера потребують постійного догляду та допомоги у всіх аспектах життя. Крім цього, досить часто захворювання супроводжується поведінковими та психотичними симптомами у вигляді ажитації, збудливості та схильності до блукання. Пропонуємо вашій увазі огляд статті T. Araki et al. «The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area», що була опублікована в *International Journal of Geriatric Psychiatry* (2014; 29: 881–889), у якій автори навели результати дослідження щодо комбінованого лікування хвороби Альцгеймера.

Мемантин та донепезил – препарати з різними механізмами дії (донепезил збільшує концентрацію синаптичного ацетилхоліну в головному мозку, а мемантин є агоністом NMDA-рецепторів, що зменшує глутамінову ексайтотоксичність), і тому їх можна застосовувати для комбінованої терапії, яка, згідно з даними багатьох клінічних досліджень, виявилась достатньо ефективною (Tariot et al., 2004; Schmitt et al., 2006). І хоча терапія цими препаратами здатна покращувати когнітивні функції та затримувати розвиток когнітивних порушень протягом певного періоду часу, все ж вона не є етіотропною.

Найчастіші методи обстеження, що використовують для ранньої діагностики хвороби Альцгеймера (ХА), – це позитронно-емісійна та комп'ютерна томографія і функціональна магнітно-резонансна томографія, проте вони мають і певні недоліки, як, наприклад, інвазивність, променеве навантаження та висока вартість. Метод спектроскопії в ближній інфрачервоній області (СБІО), який застосовували в даному дослідженні, дає також змогу визначити активність мозку шляхом вимірювання кількості гемоглобіну в крові, що циркулює в зонах кори головного мозку. За даними випробувань, у яких послуговувалися СБІО для обстеження хворих із ХА, виявлено, що у них, на відміну від здорових людей, рівні оксигемоглобіну у префронтальній зоні кори нижчі (Arai et al., 2006; Herrmann et al., 2008).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 37 пацієнтів із ХА середнього та важкого ступенів тяжкості (середній вік $78,8 \pm 7,7$ року), які отримували амбулаторне лікування в умовах відділення клінічної психіатрії та неврології Університетського госпіталю Шимане (Японія). Після встановлення діагнозу ХА, хворі проходили терапію донепезилом не менш ніж 6 місяців.

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: комбінованої терапії донепезилом та мемантином (група комбінованої

терапії, $n = 19$, середній вік $77,9 \pm 9,8$ року) і комбінованої терапії донепезилом та іншим препаратом (контрольна група, $n = 18$, середній вік $79,8 \pm 4,6$ року). Дане дослідження було схвалене етичним комітетом госпіталю.

Методи оцінювання

Хворі з групи комбінованої терапії продовжували прийом донепезилу та вживали мемантин перорально протягом 24 тижнів. Початкова доза мемантину становила 5 мг/добу, яку щотижня збільшували на 5 мг до досягнення підтримувальної – 20 мг/добу. Показники за такими тестами, як шкала загального клінічного враження про покращання стану (CGI-I), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), тест малювання годинника (CDT), нейропсихіатричний опитувальник (NPI), японська версія опитувальника для оцінки тягаря Заріта (J-ZBI) та СБІО, оцінювали чотири рази – на початку дослідження, через 4, 12 та 24 тижні.

Оцінка первинних результатів

За допомогою CGI-I можливо зрозуміти, наскільки погіршився стан пацієнта порівняно з тим, що був до інтервенції. MMSE є скринінговим тестом для оцінки деменції, який розроблений M.F. Folstein et al. (1975). Він налічує 11 питань з ідеальним показником 30 балів та дає змогу оцінити здатність орієнтування, запам'ятовування, ведення підрахунків, а також лінгвістичну та графічну компетентність. За результатами CDT роблять висновок щодо якості зображення циферблату та годинника, які пацієнт малює власноруч. Наразі його вважають валидним для оцінювання широкого спектра когнітивних функцій, оскільки він найкраще відображає функціональний стан кори лобової частки головного мозку (Royall et al., 1998). NPI – достатньо точний інструмент для оцінювання психічних симптомів у пацієнтів із деменцією,

Його часто використовують під час проведення клінічних досліджень як індикатор ефективності препаратів для лікування ХА. Зокрема, опитувальник J-ZBI (1980) застосовують для визначення тягара догляду, що, своєю чергою, містить такі показники, як фізичний, психологічний та економічний тягар.

Спектроскопія в ближній інфрачервоній області

Спектроскопія в ближній інфрачервоній області є неінвазивним методом оцінювання функції головного мозку, що базується на використанні світлового випромінювання ближнього інфрачервоного спектра. Для кількісної оцінки ступеня активності головного мозку проводять вимірювання змін концентрації оксигенованого гемоглобіну (Оху-НВ) та деоксигенованого гемоглобіну (Deoxy-Hb), рівень яких залежать від змін інтенсивності регіонарного мозкового кровотоку, регульованого активністю цереброкортикальних нейронів, шляхом опромінення голови світлом ближнього інфрачервоного спектра та реєстрації відбитих променів. Це метод простого та неінвазивного оцінювання змін регіонарного кровотоку в корі головного мозку. Автори дослідження послуговувалися стандартною технікою проведення СБЮ (Takizawa et al., 2008).

Статистичний аналіз

З метою оцінювання впливу мемантину на результати тестів було проведено двосторонній повторний аналіз дисперсії різниці результатів, отриманих у групах комбінованої терапії та контрольній (зміни значення інтеграла результатів СБЮ) на 4, 12 та 24-му тижнях. Для того щоб детально розглянути відмінності між групами, їх багаторазово порівнювали за допомогою методу Бонферроні. Канали, які реєстрували багато артефактів і шум (низький S/N) через рухи тіла, були виключені з результатів вимірювання СБЮ, а вплив між каналами відкоригований методом двостороннього помилкового виявлення. Для кожної кінцевої точки ефективності та безпеки рівень значущості двостороннього тесту було встановлено на 0,05. Потім автори порівняли кожну з двох груп за допомогою t-тесту, причому рівень значущості при аналізі було встановлено $p = 0,05$. Коефіцієнт кореляції Пірсона використовували з метою вивчення взаємозв'язку між тестами.

Результати дослідження

Загалом у дослідження було включено 37 пацієнтів. Повний аналіз ефективності налічував 25 пацієнтів. Зміни від початку експерименту за кожним критерієм показано у таблиці.

У процесі оцінювання глобальних симптомів відмічено значну взаємодію між контрольною групою і комбінованої терапії за CGI-I ($F = 39,22$ [1,23]; $p < 0,001$). Щодо когнітивної функції маємо помітну взаємодію між групами комбінованої терапії й контрольною за MMSE ($F = 14,65$ [1,23]; $p = 0,001$) та згідно із CDT ($F = 12,61$ [1,21]; $p = 0,002$).

Також при оцінюванні поведінкових та психологічних симптомів було помічено значну взаємодію між контрольною групою і комбінованої терапії в NPI ($F = 22,24$ [1,23]; $p < 0,001$). При цьому суттєву різницю між згаданими групами спостерігали у таких проявах, як: марення, збудження, симптоми депресії та дисфорії,

Таблиця. Відмінності від початкового рівня та результати аналізу варіант

Кінцева точка	Відмінності від початкового стану (через 24 тижні)				Значення P*
	Група комбінованої терапії		Контрольна група		
	(n = 12)		(n = 13)		
	Середні	SD	Середні	SD	
CGI-I	-0,83	1,19	1,77	0,93	<0,001***
MMSE	0,83	2,52	-3,38	3,25	0,002**
CDT	1,67	3,14	-1,92	2,39	0,003**
NPI	-0,33	4,33	23,38	15,54	<0,001***
J-ZBI	-0,33	10,87	18,23	7,89	<0,001***
NIRS (середня величина з даних всіх каналів)	7,85	46,34	-30,12	45,35	0,643

Примітки: *t-тест; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Адаптовано згідно з T. Araki et al., 2014; 29: 881–889.

тривога, бездіяльність та апатія, дратівливість і нестабільність, а також неадекватна поведінка.

З приводу оцінювання тягара догляду результати дослідження продемонстрували тісну взаємодію між групами комбінованої терапії та контрольною за J-ZBI ($F = 14,77$ [1,23]; $p < 0,001$). Істотні відмінності спостерігались у восьми із 22 підпунктів за J-ZBI.

Зміну інтеграла початкових значень Оху-Нб при вивченні показників СБЮ порівнювали між групами комбінованої терапії та контрольною. Однак значна взаємодія між загальними значеннями інтеграла Оху-Нб прослідкувалася не в усіх каналах. Проте було помічено суттєву різницю між групами комбінованої терапії та контрольною на 24-му тижні (t-тест) у CH5 (права середня лобова звивина), CH7 і CH8 (ліва середня лобова звивина). Помітна позитивна кореляція спостерігалася між середніми показниками від трьох каналів та значеннями за MMSE і CGI-I. Вивчення взаємовпливів між тестами виявило виразну і відносно сильну позитивну кореляцію між значеннями MMSE та CDT ($r = 0,614$; $p < 0,001$). Таку саму кореляцію спостерігали також у показниках за NPI та J-ZBI ($r = 0,666$, $p < 0,001$). Вагому позитивну кореляцію відмічали між середніми значеннями інтеграла Оху-Нб у CH5, CH7 і CH8, а також за MMSE і CGI-I (MMSE: $r = 0,433$, $p = 0,003$, коефіцієнт кореляції Пірсона; CGI-I: $r = -0,300$, $p = 0,045$, коефіцієнт кореляції Пірсона). Значна позитивна кореляція простежувалася також між кількістю слів, сказаних під час виконання тесту на вербальну швидкість, та значеннями MMSE і CDT ($r = 0,498$, $p < 0,001$ та $p = 0,409$, $p = 0,001$ відповідно).

Профіль переносимості

Найчастішим побічним ефектом була нестабільність ходи (два випадки, що становить 10,5% від групи комбінованої терапії). Що стосується змін у лабораторних даних, то спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази

з 14 до 51 в одного пацієнта з контрольної групи. Жодних інших порушень виявлено не було.

Обговорення

Мемантин, неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, був уведений до клінічної практики 2011 року. Через утворення низькопорядкованих зв'язків із указаними рецепторами він захищає нервові клітини від надмірної стимуляції глутаматом; проте на нормальну глутаматопосередковану нейротрансмісію він практично не діє (Schmidt et al., 2008). Мемантин, окрім запобігання погіршенню когнітивної функції, також чинить профілактичний і коригуючий вплив на стереотипну поведінку, блукання, ажитацію та агресію (Cummings et al., 2006). Зокрема, виявлено, що мемантин проявляє вищевказані ефекти навіть за умови поєднаного застосування з інгібіторами ацетилхолінстерази, такими як донепезил (Tariot et al., 2004; Atri et al., 2013).

При оцінюванні загальних симптомів хворих різниці між контрольною групою та групою комбінованої терапії спостерігалась із четвертого тижня в показниках за CGI-I. Іншими словами, погіршення загальних симптомів більшою мірою вдавалось контролювати в групі комбінованої терапії, ніж у контрольній. Хоча відомо, що на ранній стадії ХА робоча пам'ять погіршується через втрату нейронів гіпокампу. Результати деяких досліджень свідчать, що на МРТ було відмічено вповільнення атрофії гіпокампу після першого року прийому мемантину (Schmidt et al., 2008; Weiner et al., 2011). Вони продемонстрували ефективність мемантину щодо когнітивної дисфункції – одного з основних симптомів ХА. Той факт, що мемантин може зменшувати темп погіршення когнітивної функції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, має велике клінічне значення. Що ж стосується зміни з плином часу показників за NPI, які використовувались для оцінювання поведінкових та психологічних симптомів, то значну різницю спостерігали між групами комбінованої терапії та контрольною з 12-го тижня та на 24-му – після початку прийому препарату за такими симптомами, як: делюзія, ажитація, депресія та дисфорія, тривога, бездіяльність та апатія, дратівливість і нестабільність, а також неадекватна поведінка.

Основними невропатологічними змінами при ХА є утворення сенільних бляшок і нейрофібрилярних сплетень, і саме виникнення вказаних сплетень пов'язують із появою психопатологічних симптомів (Farber et al., 2000). Нейрофібрилярні сплетення складаються з аномально фосфорильованого тау-протеїну. Мемантин пригнічує аномальне фосфорильовання, зменшуючи тим самим кількість сплетень, що, своєю чергою, знижує вираженість психічних і поведінкових симптомів. Було відмічено також більш виражений вплив мемантину на поведінкові та психологічні прояви, які пов'язані з порушенням функцій саме лобової частки головного мозку. Щодо змін протягом часу в показниках за J-ZBI, який використовується для оцінювання тягара догляду, то суттєва різниця спостерігалась між групами комбінованої терапії та контрольною з 12-го тижня терапії. У показниках із кожного пункту прослідковувалися значні відмінності від контрольної групи, а саме: потреба

в догляді, відчуття стресу, страх за майбутнє, залежність від доглядальника, вплив на міжособистісне спілкування, фінансова незабезпеченість, існування без сторонньої допомоги та покращання рівня догляду.

У даному дослідженні кореляція, виявлена між показниками NPI і J-ZBI, передбачає, що зменшення вираженості психічних і поведінкових симптомів зумовлює зниження тягара догляду. На підставі цих результатів можна припустити, що препарати для лікування деменції, такі як мемантин, полегшують тягар догляду шляхом поліпшення когнітивних функцій пацієнта, підвищення фізичної активності та стабілізації емоцій.

Крім цього, автори відмітили значне покращання мозкового кровотоку в лобовій частці по декількох каналах, хоча в основному поліпшення кровотоку відбувалось у зоні середньої лобової звивини.

Таким чином, можна зробити висновок, що повільніше зниження когнітивних функцій призводить до менш вираженого тягара догляду. Кореляції між каналами, які свідчать про значне збільшення балів за NIRS, MMSE та CGI-I, передбачають, що визначення показників СБЮ може бути хорошим індикатором терапевтичної ефективності. Що ж стосується зв'язку між цими тестами, то була виявлена помітна позитивна кореляція між кількістю слів, вимовлених під час виконання завдань на вербальну швидкість, і показниками за MMSE та CDT, котра доводить потенційну користь завдань на швидкість мовних відповідей як скринінгових тестів при деменції. Завдання для оцінки вербальної швидкості включені у багатьох країнах світу до переліку тестування задля визначення функцій лобової частки мозку і застосовують їх як допоміжні тести з метою діагностики або з'ясування ступеня тяжкості деменції.

Обмеження

Результати представленого дослідження слід розглядати, зважаючи на певні обмеження. По-перше, оскільки аналіз експерименту був оснований на перехресних даних, то причинний зв'язок достеменно встановити неможливо. По-друге, піддослідна група була малочисельною, і хоча значні відмінності при поправці на велику кількість порівнянь можливо інтерпретувати як терапевтичний ефект, фізіологічні знахідки можуть трактуватися як помилка 1-го типу. Тому доцільно проводити подальші дослідження з більшою чисельністю груп.

Висновок

Хвороба Альцгеймера середнього та важкого ступенів є не тільки обтяжувальним станом для пацієнта, але й значним тягарем для його опікунів. Результати представленого дослідження свідчать, що прийом мемантину пацієнтами із ХА середнього та важкого ступенів може затримати зниження кровопостачання до префронтальних зон мозку, зменшити вираженість загальних клінічних ознак хвороби, поліпшити когнітивні функції мозку, поведінкові та психологічні симптоми, а також знизити тягар догляду за ними.

Підготував Олександр Ячнік

