

БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР

Съвременни аспекти

В световен мащаб на всеки 7 секунди по един човек развива деменция по данни на *Фери и съавтори от 2005 г.* Сред дегенеративните заболявания на ЦНС, характеризиращи се с дементен синдром, безспорно най-голяма социална значимост има болестта на Алцхаймер (БА). Основните диагностични критерии за болест на Алцхаймер са утвърдени през 1984 г. от National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA). През 2011 г. NIA-AA и през 2007 г. и 2010 г. International Working Group създават нови, ревизирани критерии, при които се включват и биомаркери. По този начин се преминава от клинично-патологично дефиниране на БА към клиничко-биологично. По отношение на лечението се разработват нови медикаменти, сред които има такива, прилагани за лечение на други заболявания, както и специално разработени за въздействие върху конкретен елемент от патогенетичната каскада.



Въведение

г-р Валентин
Тодоров,
г-р Мария Димитрова

Отделение по
нервни болести,
УМБАЛСМ „Н. И.
Пирогов“,
гр. София

С нарастващата продължителност на живота и постепенното овладяване на основни причини за смъртност сред хората в развитите страни, дегенеративните заболявания на централната нервна система започват да заемат все по-значима роля като фактор за нарушаване качеството на живот при възрастните хора. От особена важност сред тях са заболяванията, изявяващи се преимуществено с дементен синдром. По данни на *Фери и съавтори от 2005 г.* в световен мащаб на всеки 7 секунди по един човек развива деменция. Дементният синдром, заместен от понятието значимо когнитивно нарушение в DSM-V, е

клинична констелация, характеризира се с упадък на две или повече сфери на когницията, възникващ след окончателно завършеното невропсихологично развитие на индивида и изразен в такава степен, която значимо повлиява ежедневно функциониране на индивида. Сред дегенеративните заболявания на ЦНС, характеризиращи се с дементен синдром, безспорно най-голяма социална значимост има болестта на Алцхаймер (БА). Именно това заболяване е най-разпространената причина за развитие на деменция, като по данни на *Лобо и съавтори от 2000 г.* в Европа се отчита заболяемост за лицата над 65 год. от 4.4% при заболяемост от всички видове деменции от 6.6%. Болестта

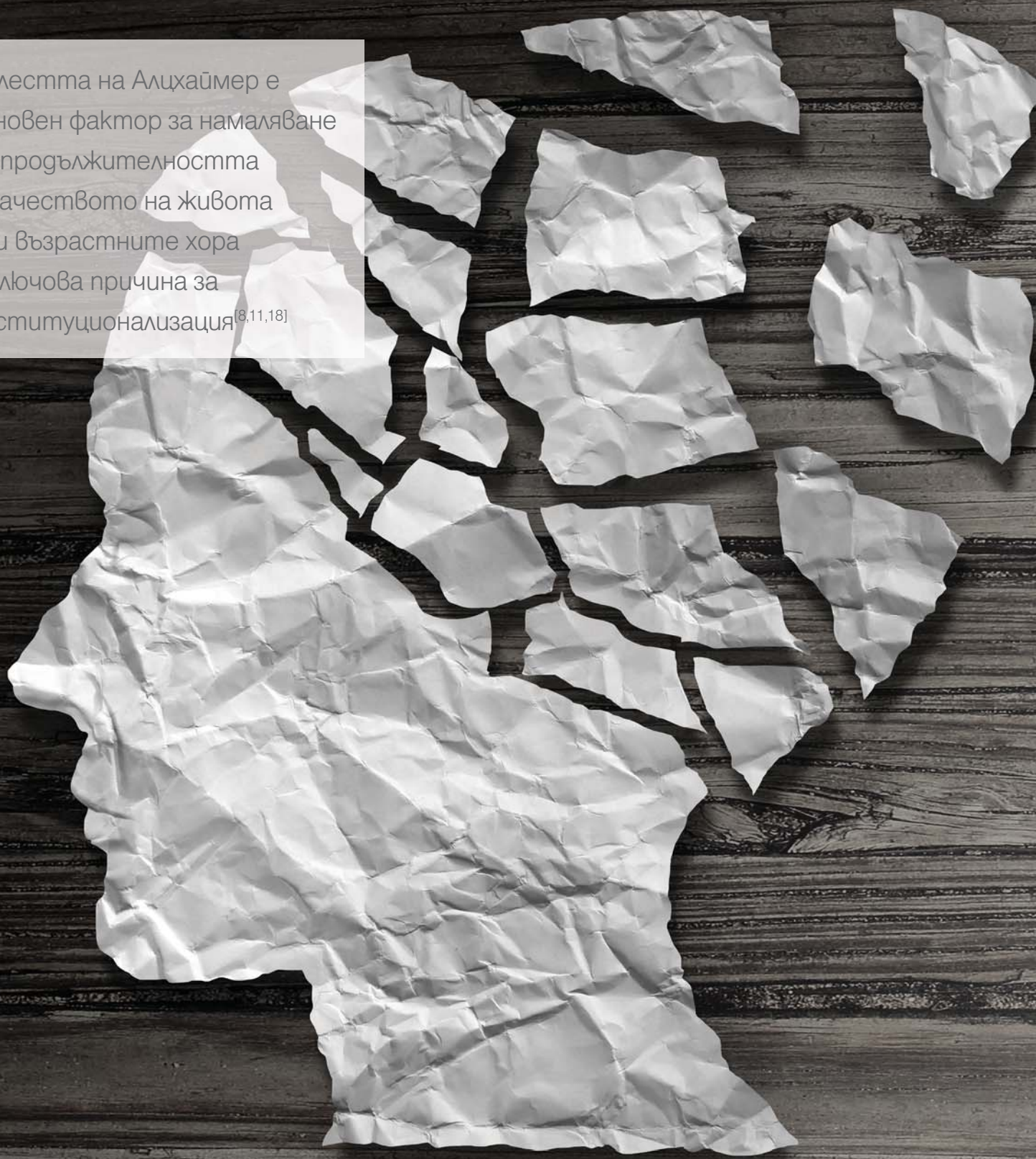
на Алцхаймер е основен фактор за намаляване на продължителността и качеството на живота при възрастните хора и ключова причина за институционализация^[8,11,18].

Етиопатогенеза

БА е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с постепенен развиващ се когнитивен дефицит. Заболяването има многофакторна етиология, включваща генетични фактори и фактори на средата. Описани са фамилен и спорадични форми на заболяването. Сред основните генетични вариации, асоциирани с това заболяване, са мутации на locusите, кодиращи амилоид прекурсорен протеин (APP), Presenilin 1, Presenilin 2 и ApoE4. Сред негенетичните рискови фактори значение имат високото артериално налягане, висок индекс телесна маса, тютюнопушене, социална изолация, черепно-мозъчни травми.

Патогенезата на заболяването се изразява във формирането на т.нар. „сенилна плаки“, представляващи формации с ядро от амилоид, обкръжено от патологични невритни разраствания. Като основна съставка

» Болестта на Алцхаймер е основен фактор за намаляване на продължителността и качеството на живота при възрастните хора и ключова причина за институционализация^[8,11,18]



на амилоида, намиращ се в ядрото на тези плаки е посочен амилоид-бета и по-конкретно неговият токсичен вариант с дължина на веригата от 42 аминокиселини. Друга характерна патохистологична находка са неврофibrиларните дегенерации. Те се състоят от свръхфосфорилирана форма на протеин tau, агрегираща под формата на сдвоени спирални филаменти. Третата основна патоморфологична находка е дифузната загуба на неврони, особено изразена във фронталния дял, медиалния темпорален дял, в асоциативните зони на париеталния кортекс и в енториналния кортекс. Засегнати са и някои подкорови ядра като базалното ядро на Мейнерт и locus ceruleus. По данни на Чейс и сътрудници се отчита намаление на глюкозния метаболизъм на ЦНС с до 30%. Счита се, че дегенеративният процес предшества клиничната проява с между 5 и 15 години. Друг ключов аспект от патогенезата на БА са нарушенията в невромедиаторите. Особено изразена и ясно описана в литературата е редукцията на нивата на холинергичната медиация и в частност на нивата на холинацетилтрансферазата. Отчетени са намаления на активността и на множество други ексайтаторни медиатори^[2].

Клинична картина

Ходът на заболяването е относително бавен и постепенен. Основно когнитивните симптоми се делят на амнестични и неамнестични. Паметовите нарушения, основно в епизодичната памет, обичайно са първите симптоми забелязвани от пациентите и техните близки. Първоначално пациентът започва да изпитва затруднение с припомня-

нето на скорошни събития, започва да повтаря вече зададени въпроси и често да губи предмети. С прогресията на заболяването тези нарушения се задълбочават до степен пациентът да започне да се губи на познати места, да не разпознава собствените си дом и семейство. Сред неамнестичните са езикови нарушения, нарушения на пространственото мислене, нарушения на езекутивните функции и психични нарушения. Езиковите нарушения се проявяват предимно като задълбочаваща се аномия, прогресираща до същинска аномична афазия. Първоначално пациентът изпитва затруднения с намирането на подходящите думи, речта обеднява и експресията на идеите става тромава и затруднена. С прогресията на заболяването пациентът започва да се затруднява да формира цели изречения, речта става накъсана и неекспресивна. Пациентът започва да не може да осъществява нормално ежедневно вербално общуване. В късните фази на заболяването е характерна появата на ехолалия – пациентът формира отговорите си, използвайки думите, с които е зададен въпросът. Нарушенията на езекутивните функции започват като затруднение в планирането и изпълнението на нови задачи, но с прогресиране на патологичния процес пациентът започва да не може да извърши самостоятелно дори елементарните дейности от ежедневния си живот, което го прави зависим от грижите на неговите близки. По този начин упадъкът на езекутивните функции се явява основен фактор за инвалидизацията и институционализацията на тези пациенти. Психичната симптоматика при пациенти с БА се проявява предимно с нестабилност на настроението, егоцентризъм и в по-напредналите стадии на патологичния

процес – с параноидни налудности и агитираност. Тези симптоми често са това, което в най-голяма степен нарушава социалната интеграция на пациентите и води до тяхната социална изолация и институционализация.

Диагностика

Основните диагностични критерии за болест на Алцхаймер са утвърдени през 1984 г. от *National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)*^[12] и определят като диагностични критерии постепенния и прогресивен упадък на паметта и други когнитивни домейни в отсъствието на друг фактор, обясняващ тяхното възникване. Диагнозата се разделя на сигурна, вероятна и възможна^[11]. Сигурна диагноза може да бъде поставена само тогава, когато е налично хистологично потвърждение от аутопсия или мозъчна биопсия. За вероятна се счита диагнозата, при която клиничният ход съответства на характерния за БА и не са налични други фактори, повлияващи когницията и паметта. Възможна е диагнозата, когато или клиничният ход е нетипичен за БА, но отсъстват други фактори обуславящи деменцията, или на фона на типична за БА клинична констелация са налични и допълнителни етиологични фактори, свързани с развитието на дементен синдром. Тези критерии не включват употребата на in-vivo биомаркери за хода на патологичния процес, което прави невъзможно поставянето на диагнозата в преглиничен стадий, когато терапевтичните опции са най-добри. По тази причина през 2011 NIA-AA^[13] и през 2007 г. и 2010 г. *International Working Group* създават нови, ревизирани критерии, при които се включват и биомаркери. По този начин се преминава от

ФАКТ

Лявата страна на мозъка контролира дясната страна на тялото, а дясната страна на мозъка контролира лявата страна на тялото.



клинико-патологично дефиниране на БА към клинико-биологично. През 2014 г. се предлага хармонизация на тези критерии за целите на тясно специализираните звена за лечение на деменции и за провеждане на проучвания по отношение на БА^[5]. Тези критерии отдават основно значение на биомаркерите като метод за поставяне на диагнозата, включително и в преклиничния период. Тази хармонизация въвежда т.нар. АТ (N) класификация, в която са включени биомаркери за амилоидно натрупване А, биомаркери за натрупване на патологичен тау протеин и биомаркери за невродегенерация. Биомаркерите, използвани при тази диагностично-класификационна система биват, ликворологични и образни. От ликворологичните^[21] от основно значение са: нивото на амилоид-бета 42 в гръбначно-мозъчна течност, който корелира обратнопропорционално с натрупването на патологичен амилоид; нивото на общ и фосфорилиран тау протеин в гръбначно-мозъчна течност, корелиращ право пропорционално със степента на неврофibrларна дегенерация, като нивото на фосфорилиран тау протеин се счита за по-специфично за неврофibrларна дегенерация при БА. От образно-диагностичните от основно значение са визуализирането на амилоидни плаки посредством позитрон-емисионна томография (ПЕТ), визуализирането на неврофibrларната дегенерация посредством ПЕТ, изследване на консумация на fludeoxyglucose-18 (FDG) посредством ПЕТ и корова атрофия с характерна за БА локализация на магнитно-резонансна томография (МРТ). Опитът в областта на диагностиката и лечението на БА показва, че биомаркерите за амилоидно натрупване (амилоидни плаки на ПЕТ, амилоид-бета 42 и съотношение амилоид-бета 42/40) често се пози-

тивират преди всички други биомаркери и значително преди клиничната изява на болестта. В тази класификация биомаркерите за невродегенерация (тотален тау в ликвор, корова атрофия и нарушено поглъщане на FDG) са поставени в скоби, поради факта че са позитивни и при други патологични процеси освен БА. При позитивни биомаркери за амилоидно натрупване и за неврофibrларна дегенерация се поставя биомаркерна диагноза болест на Алцхаймер, докато при позитивиране само на биомаркери за амилоидно натрупване със или без невродегенерация, се говори за Алцхаймерови патологични промени. Съвкупността от тези понятия формира т.нар. Алцхаймеров континуум. Тези дефиниции са отделни от клинично-поставените диагнози. Докато амилоидните биомаркери поставят пациента в Алцхаймеровия континуум, а наличието на позитивни тау биомаркери е необходимо за диагнозата болест на Алцхаймер, то биомаркерите за невродегенерация и клиничната симптоматика са ключови за оценката на тежестта на заболяването. Значим проблем, пред който понастоящем са изправени провеждащите проучвания в областта на болестта на Алцхаймер е фактът, че голяма част от биомаркерите, особено тези от сферата на радиологията, подлежат само на качествено изследване, без да е възможно определянето на ясно измерим количествен параметър. Това затруднява измерването на ефекта на различните проучвани лечения и същевременно и оценката на скоростта на прогресия на патологичния процес.

Лечение

Лечението на БА понастоящем е предимно със симптоматичен ха-

рактер. Поради ясно описания холинергичен дефицит сред първите медикаменти, прилагани за лечение на БА, са обратимите инхибитори на ацетилхолинестеразата. Тези медикаменти блокират ензима, разграждащ ацетилхолин в синаптичната цепка и позволяват да възникнат повече постсинаптични акционни потенциали, без да се синтезира нов ацетилхолин. По този начин се засилва индиректно и обратимо холинергичната медиация. Основни медикаменти от тази група, намиращи приложение при БА са Donepezil, приложен в дневна доза 5-10 mg, Rivastigmine в дневна доза 6-12 mg. Приложението на тези медикаменти при пациенти с лека до умерена тежест на БА води до относителен ефект върху когнитивния дефицит и качеството на живот. Антихолинестеразните медикаменти не оказват влияние върху хода на патологичния процес^[4]. Друг важен медикамент в ежедневната практика е Memantine в дневна доза от 20 mg. Този медикамент е антагонист на глутаматергичните NMDA рецептори. Фармакодинамичната хипотеза за неговата ефективност при БА почива на факта, че глутаматергичната ексцитотоксичност се счита за основен патогенетичен фактор за невроналната загуба при БА. Този медикамент показва по-добри клинични резултати в сравнение с антихолинергичните медикаменти, но също като тях не повлиява хода на основния патологичен процес^[16,20]. Използваните в ежедневната практика медикаменти са симптоматични и в крайна сметка само облекчават страданията, но не лекуват болестта^[9]. За тази цел са необходими медикаменти, модифициращи хода на заболяването. Именно в тази насока са и клиничните проучвания на нови терапевтични опции при БА в последните години^[7].

Изпробвани са редица медикаменти, сред които има и такива, прилагани за лечение на други заболявания и специално разработени за въздействие върху конкретен елемент от патогенетичната каскада. Сред вече съществуващите медикаменти, изпитвани за приложение и при БА са противодиабетният препарат rosiglitazone^[9], калциевият антагонист Nilvadipine, литий и редица нестероидни противовъзпалителни медикаменти и техните производни. Rosiglitazone е бил изпитан в двойно-сляпо, контролирано с плацебо проучване. В него са включени 30 участници с умерена форма на БА, като от тях 20 получават 4 mg Rosiglitazone, а 10 получават плацебо. Резултатите от това проучване показват задържач ефект върху прогресията на заболяването и дискретно подобрение на когнитивната. За съжаление, последващите проучвания не постигат желаните резултати^[22]. Nilvadipine беше изпитан в 18-месечно рандомизирано, контролирано с плацебо проучване между 2013 и 2015 г. с 511 участници, покриващи критерии за клинично вероятна БА с лека до умерена тежест. Проучването е под името NILVAD. От тях 258 получават плацебо, а 253 8 mg Nilvadipine на ден. Резултатите не показаха значим положителен ефект върху когнитивния дефицит или забавяне прогресията на заболяването^[10]. Едно от най-перспективните направления в търсенето на патогенетично лечение на БА е разработката на биологични препарати с цел активна или пасивна имуноterapia срещу амилоид-бета. Фармакодинамичната хипотеза за тяхното действие е, че посредством имунно медуирана фагоцитоза следва да се постигне прочистване на вече формирани амилоидни плаки. Друго перспективно направление е приложението на

рекомбинантни антитела, блокиращи токсичното въздействие на амилоид-бета. *Додел и съавтори* докладват за проведено пилотно клинично изпитване на интравенозен имуноглобулин срещу амилоид-бета. На пет пациенти с БА е прилаган ежемесечно гореспоменатият имуноглобулин интравенозно. В резултат нивата на общ амилоид-бета в гръбначно-мозъчна течност са намаляли с 30.1%, без промяна в нивата на амилоид-бета¹ 42. Постигнато е подобрение в теста ADAS-cog, а резултатът на MMSE е практически непроменен^[6]. *Релкин и съавтори* докладват за друго клинично проучване на този тип лечение. Касае се за отворено изпитване с 8 участници и продължителност от 18 месеца. При участници е прилаган интравенозен имуноглобулин в комбинация с утвърденото лечение в продължение на 6 месеца, прекъснато е приложението и след това е прилаган още 9 месеца. Резултатите от това проучване потвърждават докладваното от *Додел и съавтори*^[17]. *Салоуей и съавтори* докладват за две клинични изпитвания на Варинезумаб в III^{та} фаза при пациенти с лека до умерена БА. Първото от тях включва 1121 носители на Аполипопротеин Е, а второто – 1331 пациенти, които не са носители на АпоЕ. Проучванията са двойно-слепи, рандомизирани и контролирани с плацебо. Пациентите получават инфузия на всеки 13 седмици в продължение на 78 седмици. Получените резултати не показват благоприятно повлияване на клиничния изход на пациентите, въпреки че при носителите на Аполипопротеин Е се отчита промяна в концентрацията на фосфорилиран tau в гръбначно-мозъчната течност. Засега нито един от тези препарати не е достигнал готовност за употреба в широката клинична практика^[19]. За напред несъмнено разработките на

биопрепарати, модифициращи хода на БА, ще продължи до достигане на препарат с доказан ефект и приемливи странични ефекти.

Заклучение

Болестта на Алцхаймер е един от големите медицински проблеми на съвременното общество поради непълно изяснената си патологична каскада и липсата на подходящо лечение. Важно е да продължи разработката на биомаркери и особено на такива с количествено измерение, за да може да бъде измерван и отчитан ходът на патологичния процес, което ще даде възможност да се поставя диагнозата значително преди първите симптоми и ще отвори пътя за приложение на разнообразни нови терапевтични опции. Само посредством приложение на медикаменти, модифициращи хода на заболяването в преглиничната му фаза, би могло да се противодейства ефективно на най-честата причина за деменция в днешно време. ■

Книгопис:

1. Муханов И. и съавтори Национален консенсус за диагностика на Болестта на Алцхаймер и други деменции [Book]. [s.l.]: Българско дружество по Неврология, 2015.
2. Муханов И. Неврология [Book]. [s.l.]: Медицина и физкултура, 2012.
3. Alsen P., et al. Symptomatic and Nonamyloid/Tau Based Pharmacologic Treatment for Alzheimer Disease [Journal] // Cold Spring Harb Perspect Med. 2012.
4. Cacabales R., et al. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics [Journal] // Neuropsychiatr Dis Treat. 2007. pp. 303-333.
5. Clifford R. Jack Jr., et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [Journal] // Alzheimer & #39;s & Dementia Volume 14, Issue 4, April 2018, 2018 pp. 535-562.
6. Dodel R., et al. Intravenous Immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease [Journal] // J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 pp. 1472-1474.
7. Drago F., et al. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs [Journal] // British Journal of Clinical Pharmacology 2011.
8. Fenn Cressa P., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study [Journal] // Lancet. 2005.
9. Landreth G., et al. PPARgamma Agonists as Therapeutics for the Treatment of Alzheimer's Disease [Journal] // Neurotherapeutics Volume 5, Issue 3, 2008, pp. 481-489.
10. Lawlor B., et al. Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial [Report]. 2018.
11. Mayeux R. and Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease [Journal] // Cold Spring Harb Perspect Med. 2012.
12. McKhann G., et al. 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. [Report]. 1984.
13. McKhann G., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [Journal] // Alzheimer Dement. 2011. pp. 263-269.
14. Mohammed T., et al. Amyloid cascade in Alzheimer's disease: Recent advances [Journal] // European Journal of Medicinal Chemistry Volume 113, 4 May 2016, pp. 258-272.
15. Qui C., et al. Epidemiology of Alzheimer disease: occurrence, determinants, and strategies [Journal] // Clin Neurosci. 2009. pp. 111-128.
16. Reisberg B., et al. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease [Journal] // N Engl J Med. 2003. pp. 1333-1341.
17. Reikkinen J., et al. 8-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease [Journal] // Neurobiology of Aging. 2009. pp. 1728-1736.
18. Rogger A., M. Samuels and J.Klein. Adam and Victor's Principles of Neurology Tenth Edition [Book]. [s.l.]: McGraw Hill Education, 2014.
19. Salloway S., et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease [Journal] // The New England Journal of Medicine 2014.
20. Sonkusare S.K., et al. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: Memantine, a new hope [Journal] // Pharmacological Research. 2005. pp. 1-17.
21. Tapiola T., et al. Cerebrospinal Fluid beta-Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers [Journal] // Arch Neurol. 2009. pp. 382-389.
22. Watson G.S., et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. [Journal] // Am J Geriatr Psychiatry 2005.