

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В данной статье представлен обзор современных данных о патогенезе и основных направлениях фармако-терапии когнитивных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: патогенез, фармакотерапия, когнитивные расстройства, нейродегенеративные заболевания, деменция, болезнь Альцгеймера.

P.F. Jushkevich

PHARMACOTHERAPY OF COGNITIVE DISORDERS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Review of the modern data about pathogenesis and the main directions of pharmacotherapy of cognitive disorders in neurodegenerative diseases are present in this article.

Key words: pathogenesis, pharmacotherapy, cognitive disorders, neurodegenerative diseases, dementia, Alzheimer disease.

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются на сегодняшний день одним из наиболее активно развивающихся направлений современной медицины. В структуре неврологической патологии НДЗ занимают значительное место, являясь основной причиной деменции и различных расстройств движения. Достижения клинической и экспериментальной медицины последних лет позволили выяснить механизмы развития этой патологии, выделить новые нозологические формы, разработать их диагностические критерии и усовершенствовать терапию.

В клинической картине НДЗ важное место занимают расстройства когнитивной сферы. Когнитивные расстройства складываются из нарушения внимания, неспособнос-

ти к сосредоточению, снижения мотивации и расстройств памяти [2, 11].

Деменция представляет собой наиболее тяжелый клинический вариант когнитивной дисфункции. Под деменцией понимают диффузное нарушение психических функций в результате органического поражения головного мозга, проявляющееся первичными нарушениями мышления и памяти и вторичными эмоциональными и поведенческими расстройствами. Начало большинства заболеваний, приводящих к деменции, обычно незаметное (за исключением посттравматических, postanоксических и постинсультных расстройств). Деменция встречается у 10% лиц старше 65 лет, а у людей старше 80 лет достигает 15-20%. На сегод-

□ В помощь практикующему врачу

нышний день во всем мире насчитывается около 30 млн. пациентов с деменцией. При этом к 2040 г. число больных с деменцией может достигнуть 81,1 млн. человек [9, 12].

Наиболее частыми причинами деменции являются [9, 11]:

- болезнь Альцгеймера (БА);
- сосудистая деменция;
- «смешанная» деменция (сочетание изменений, характерных для БА, с изменениями сосудистого характера);
- деменция с тельцами Леви;
- лобно-височная деменция;
- болезнь Паркинсона;
- хорея Гентингтона.

Таким образом, БА является на сегодняшний день ведущей причиной возникновения деменции и более легких когнитивных нарушений, а также одной из самых интенсивно исследуемых форм психической патологии пожилого возраста. На долю БА приходится до 60% случаев деменции у пожилых людей [5, 11].

Патогенез

Исследования патогенеза и патоморфологии БА на сегодняшний день с большой достоверностью свидетельствуют, что БА гетерогенна в патогенетическом отношении. Основная и наиболее широко обсуждаемая теория базируется на интрацеребральном отложении β -амилоида. β -амилоид является нерастворимым дериватом большого трансмембранного гликопротеина, или предшественника амилоидного белка (amyloid precursor protein, APP) [1, 5, 10].

На сегодняшний день известен ряд предрасполагающих факторов, приводящих к переходу растворимого APP в нерастворимый β -амилоид. К числу таких факторов относятся: сдвиг pH межклеточной среды в кислую сторону, недостаточность процессов митохондриального окисления, повышение содержания свободных радикалов.

Образование β -амилоида возможно в виде двух форм – A β 40 и A β 42, различающихся между собой по количеству аминокислотных остатков и весу. Более тяжёлая форма A β 42 быстро образует нерастворимый агрегат, в настоящее время этой форме β -амилоида придают особое значение в патогенезе БА [3, 9].

Фибриллярный амилоид откладывается в стенках церебральных сосудов и в паренхиме головного мозга в виде т. н. «сенильных бляшек». Отложение β -амилоида приводит к гибели нейронов, расположенных рядом с «сенильными бляшками». Механизм, объясняющий процесс гибели нейронов, связан с активацией кальциевых нейрональных каналов, возрастанием содержания внутриклеточного кальция и развитием свободнорадикального окисления нейрональных мембран. Кроме того, ряд авторов предполагают, что нейрональная гибель клеток при БА – результат экспрессии генов-индукторов апоптоза за счет воздействия APP и β -амилоидного протеина. Данный факт согласуется с доказанной избыточной активацией при БА NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов глутамата с последующим увеличенным входом Ca^{2+} в клетку и развитием свободнорадикального окисления нейрональных мембран (т.н. эксайтотоксичность) [5, 10, 12].

В настоящее время большинство исследователей придерживаются именно глутаматэргической теории нейродегенеративного процесса, связанной с избыточной активацией NMDA – рецепторов глутамата, которая является универсальным механизмом гибели нейронов не только при БА, но и при других НДЗ [1, 5, 9].

На сегодняшний день также не вызывает сомнений, что важная роль в патогенезе БА принадлежит изменению со стороны других нейротрансмиссивных систем голов-

ного мозга, особенно центральному ацетилхолинергическому дефициту, обусловленному гибелью холинергических нейронов. Кроме того, именно с центральным холинергическим дефицитом связаны клинические проявления когнитивных расстройств различной степени выраженности не только при БА, но и при других НДЗ [3, 13].

Таким образом, в основе возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений при БА и других НДЗ лежит нарушение ацетилхолинергической передачи. Это, безусловно, открывает определенные возможности для фармакотерапии когнитивных расстройств – использование предшественников ацетилхолина и центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы [3, 4, 8].

Фармакотерапия когнитивных расстройств

Фармакотерапия является наиболее часто используемым вмешательством для улучшения симптомов и замедления прогрессирования когнитивных расстройств при БА и других НДЗ. Используемые в настоящее время с этой целью лекарственные средства разнообразны, что обусловлено сложностью и многообразием механизмов патогенеза когнитивных нарушений при НДЗ.

До недавнего времени лекарственная терапия когнитивных нарушений при различных НДЗ сводилась на ранней стадии заболевания к назначению повторных курсов ноотропных и вазоактивных средств с весьма сомнительной эффективностью, а на поздней стадии – к применению психотропных средств, прежде всего нейролептиков, которые ослабляли остроту поведенческих нарушений, но не оказывали положительного влияния на долгосрочный прогноз заболевания [2, 6, 8].

На сегодняшний день основными направлениями фармакотерапии когнитивных нарушений при НДЗ являются во-первых, заместительное лечение, цель которого – компенсация недостатка ацетилхолина в головном мозге различными холиномиметическими средствами, и во-вторых, остановка/замедление нейродегенерации. На начальных этапах разработки методов терапии компенсировать этот дефицит пытались путем увеличения содержания в организме предшественника ацетилхолина – холина, однако лечебного результата не получено. Далее была предпринята попытка применения физостигмина – ингибитора фермента, разрушающего ацетилхолин, ацетилхолинэстеразы, однако и она оказалась безуспешной из-за тяжелых побочных эффектов при применении данного препарата. Следующим препаратом стал ингибитор ацетилхолинэстеразы такрин (тетрагидроаминоактидин). Хотя наличие у данного лекарственного препарата терапевтического эффекта не вызывало сомнений, его использование сдерживалось таким побочным эффектом как повышение активности печеночных ферментов у большинства больных, а также коротким периодом полувыведения (около 2 ч) [4, 6].

Поиск новых ингибиторов ацетилхолинэстеразы был продолжен и принес большой успех в виде ряда новых лекарственных средств, нашедших широкое применение во многих странах мира. К данным препаратам относятся донепезил, галантамин, ривастигмин и ипидакрин. Именно данные ингибиторы ацетилхолинэстеразы на сегодняшний день оказались препаратами, удовлетворяющими потребности клинической практики, – способными оказывать клинически значимый лечебный эффект при приеме на уровне побочного действия [8, 17].

Из этих трех препаратов только донепезил является «чистым» ингибитором ацетилхолинэстеразы, остальным препаратом свойственны дополнительные эффекты, которые могут играть важную роль в их клиническом применении.

Так галантамин, помимо угнетения ацетилхолинэстеразы, модулирует Н-холинорецепторы, а ривастигмин и ипидакрин, наряду с ацетилхолинэстеразой, блокирует и бутирилхолинэстеразу. Последняя играет важную роль в деградации ацетилхолина в физиологических условиях и патогенезе когнитивных нарушений. Несмотря на определенное химическое сходство, оба фермента действуют раздельно и кодируются различными генами. В центральной и периферической нервной системе мембраны клеток содержат и тот, и другой фермент, однако в эритроцитах содержится только ацетилхолинэстераза, а в плазме крови – бутирилхолинэстераза [13, 16]. При БА бутирилхолинэстераза выявлена в сенильных бляшках, нейрофибриллярных клубочках и в стенке сосудов при амилоидной ангиопатии. Предполагается, что этот фермент участвует в образовании «сенильных бляшек». Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибирование бутирилхолинэстеразы при НДЗ сопровождается улучшением способности к обучению, памяти и зрительно-пространственных функций. Было также показано, что по мере прогрессирования БА активность ацетилхолинэстеразы в определенных участках головного мозга снижается, а активность бутирилхолинэстеразы – повышается [6, 16]. Учитывая эти факты, представляется более предпочтительным, особенно на поздних стадиях заболевания, назначение препаратов, способных ингибировать и ацетилхолинэстеразу, и бутирилхолинэстеразу, – ингибирование только ацетилхолинэстеразы может быть недостаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта. Таким образом, использование ривастигмина и ипидакрина для коррекции когнитивных нарушений при НДЗ в этом аспекте является более предпочтительным. Торможение ривастигмином и ипидакрином активности бутирилхолинэстеразы также может оказывать дополнительный нейропротекторный эффект, продлевая жизнедеятельность нейронов [15, 17].

На сегодняшний день также известно, что рассматриваемые ингибиторы ацетилхолинэстеразы способны замедлять трансформацию APP в его токсичную агрегированную форму, т.е. тормозить образование β-амилоида в головном мозге и защищать культуру нейрональных клеток от токсического действия β-амилоида и свободных радикалов, а также ослаблять воспалительные процессы, имеющие важное значение при сосудистой и дегенеративной патологии, предотвращать нарушения перфузии головного мозга [3, 15].

К настоящему времени в большом числе контролируемых исследований доказана способность донепезила, галантамина, ривастигмина и ипидакрина улучшать и стабилизировать когнитивные функции пациентов с НДЗ (прежде всего на стадии легкой и умеренной деменции) [4, 16, 18].

Эффективность данных ингибиторов ацетилхолинэстеразы в пределах терапевтического диапазона дозозависима, поэтому для получения максимально возможного терапевтического эффекта конкретного препарата следует стремиться к его наивысшей рекомендуемой дозе. Однако превышение этой дозы, как показывают исследования, обычно не приносит значительного приращения лечебного эффекта, тогда как вероятность побочного действия существенно возрастает [3, 16]. Лечение указанными холинергическими препаратами должно осуществляться постоянно, поскольку внезапная отмена препарата может привести к резкому нарастанию когнитивного дефицита [6, 7].

Препаратом, направленным на усиление центральной

холинергической активности, также является холина альфосцерат. Холина альфосцерат является предшественником ацетилхолина и фосфатидилхолина. В составе холина альфосцерата содержится 40,5% метаболически защищенного холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. При попадании в организм холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат. Благодаря быстрому повышению концентрации в плазме и электрической нейтральности, холин проникает через гематоэнцефалический барьер и участвует в биосинтезе ацетилхолина в головном мозге. В результате происходит усиление холинергической активности за счет увеличения синтеза ацетилхолина и его высвобождения. Глицерофосфат является предшественником фосфолипида фосфатидилхолина мембран нейронов. Таким образом, холина альфосцерат оказывает следующие метаболические эффекты:

- стимулирует синтез и выделение ацетилхолина в условиях нейротрансмиссии, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах;

- участвует в синтезе мембранного фосфолипида-фосфатидилхолина, восстанавливает измененный фосфолипидный состав мембран нейронов, улучшает пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов и синаптическую передачу, т.е. оказывает нейропротекторный эффект [14, 25, 26].

По данным ряда авторов холина альфосцерат способен улучшать состояние когнитивных функций у больных с легкой и умеренной деменцией при БА и других НДЗ [4, 14, 22].

Глутаматергической системе принадлежит одна из важных ролей в реализации синаптической пластичности и высших интегративных функций мозга, включая процессы обучения и памяти. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором, глутаматные NMDA-рецепторы, как свидетельствуют накапливающиеся данные, вовлечены в механизмы нарушения памяти при различных НДЗ. Кроме того, как обсуждалось выше, избыточная активация NMDA-рецепторов лежит в основе феномена эксайтотоксичности и, соответственно, нейродегенерации как при БА, так и других НДЗ. Поэтому глутаматергическая система на сегодняшний день интенсивно исследуется как мишень для фармакологического воздействия при НДЗ, в частности активно обсуждается нейропротективный эффект и способность улучшать когнитивные функции антагонистов NMDA-рецепторов. Представителем данной фармакотерапевтической группы является мемантин.

Мемантин – неконкурентный, селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов. Механизм действия данного препарата также многообразен и связан, во-первых, с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. Во-вторых, имеются данные, что в результате изменения состояния глутаматергической системы, этот препарат оказывает опосредованное действие и на другие медиаторные церебральные системы, изменяя уровень ацетилхолина, дофамина и серотонина. И, наконец, в-третьих, это нейропротективное действие мемантина. Этот эффект является непосредственным результатом блокады NMDA-рецепторов, закрытия ионотрофных кальциевых каналов и, соответственно, стабилизации клеточной мембраны, что защищает нейроны от гибели (устранение эксайтотоксичности) [7, 18].

Также предполагается, что мемантин может оказывать стимулирующий эффект на синтез ряда нейротрофических факторов, в частности, мозгоспецифического нейро-

□ В помощь практикующему врачу

трофического фактора (brain – derived neurotrophic factor), что также приводит к стабилизации нейрональной мембраны и защите нейрональной клетки от гибели [6].

В серии контролируемых исследований доказана способность мемантина улучшать и стабилизировать когнитивные функции, повседневную активность и поведенческие нарушения у пациентов с НДЗ (как на ранней стадии, так и особенно на стадии умеренной и тяжелой деменции). Большинство исследователей полагают, что мемантин наиболее эффективен именно на стадии выраженной и тяжелой деменции, в противоположность ингибиторам ацетилхолинэстеразы, которые в большей степени эффективны на стадии легкой и умеренной деменции [4, 19].

Развиваются и принципиально новые подходы к фармакотерапии когнитивных нарушений при различных НДЗ. В частности к ним относится разработка препаратов, влияющих на амилоидогенез.

Трансформация растворимого APP в нерастворимый и токсичный для нейронов β -амилоид осуществляется с помощью двух ферментов – β -секретазы и затем γ -секретазы. β -секретаза присутствует в организме человека в двух видах. β -секретаза 1 типа выявляется только в веществе головного мозга, преимущественно в нейронах. β -секретаза 2 типа, напротив, не проникает через гематоэнцефалический барьер и содержится в сердце, почках и плаценте. Таким образом, препараты, влияющие на амилоидогенез, должны селективно ингибировать β -секретазу 1 типа, не влияя на β -секретазу 2 типа, с целью уменьшения числа побочных эффектов. Это в значительной степени затрудняет создание специфического лекарственного препарата. Кроме того, многочисленные вещества, ингибирующие β -секретазу 1 типа в экспериментах, не показали соответствующей эффективности в клинических исследованиях. В настоящее время также проводятся исследования ингибиторов γ -секретазы. Экспериментальные данные свидетельствуют о возможной высокой эффективности этого нового класса лекарственных средств, однако клинические исследования ингибиторов γ -секретазы еще не проводились [4, 24].

Активная и пассивная иммунизация также представляется очень перспективной терапевтической стратегией при лечении НДЗ. Современные тенденции лечения включают разработку лекарственных средств, содержащих антитела непосредственно к амилоидному белку, которые препятствуют синтезу β -амилоида либо приводят к его разрушению. Это могут быть как антитела непосредственно к β -амилоиду, так и антитела к ферментам, участвующим в его синтезе. На сегодняшний день уже получены и подвергаются исследованиям препараты данной фармакотерапевтической группы. Возможно, что через некоторое время патогенетическое лечение БА станет более эффективным [20, 21, 23].

Таким образом, когнитивные расстройства различной степени выраженности имеют место при различных НДЗ и представляют собой группу симптомов со сложным и до конца не изученным патогенезом. Методы заместительной и патогенетической терапии позволяют добиться клинически значимого улучшения или стабилизации симптомов при основных нозологических формах когнитивных расстройств. Заместительная холинергическая терапия современными лекарственными средствами является «золотым стандартом» фармакотерапии когнитивных нарушений во всем мире. Достижения экспериментальной и клинической медицины позволяют надеяться, что со временем появятся новые, высокоэффективные методы патогенетической терапии, которые изменят подходы к лечению этой категории пациентов.

Литература

1. Артемьев, Д. В., Захаров В. В., Левин О. С. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте. М., 2005.
2. Воробьева, А. А., Васильев А. В. Болезнь Альцгеймера: перспективы диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. №11. С. 801-804.
3. Гаврилова, С. И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности // Consilium Medicum. 2004. Т.6, N.2. С. 142-149.
4. Гаврилова, С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003.
5. Дамулин, И. В. Диагностика и лечение деменций // Русский медицинский журнал. 2004. т.12. №7. С. 465-467.
6. Дамулин, И. В. Некоторые аспекты дифференциальной диагностики и терапии деменций. – М., 2004.
7. Захаров, В. В. Деменция при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2006. Т.11. №1. С. 13-18.
8. Левин, О. С. Принципы долговременной терапии деменции // Русский медицинский журнал. 2007. Т.15. №24. С. 1772-1779.
9. Маркин, С. П. Профилактика и лечение деменций // Российский медицинский журнал. 2010. т. 18. №8. С. 475-482.
10. Молчанов, Д. Международный опыт применения нейротрофической терапии при болезни Альцгеймера // Трудный пациент. 2007. №12-13. С.41-49.
11. Яхно, Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера: клиника, патогенез, лечение // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. №9. С. 641-646.
12. Aarsland, D., Zaccai J., Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease // Mov Disord. 2005. Vol. 20. P. 1255-1263.
13. Amenta, F. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction / F. Amenta, S.K. Tayebati // Current Medicinal Chemistry. 2008. Vol.15. P.488-498.
14. Ban, T.A. et al. Choline alfoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness // New Trends Clin. Neuropharmacol. 1991. Vol.5. P.87.
15. Beach, T. G., Walker D.G., Roher A.E., Potter P.E. Anti-amyloidogenic activity of cholinergic agents // Drug Dev. Res. 2002. Vol.56. P.242-247.
16. Bohnen, N. I., Kaufer D.I., Ivanco L.S. et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission topographic study // Arch Neurol. 2003. Vol. 60. P. 1745-1748.
17. Bullock, R. The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis // Int. J. Clin. Pract. 2002. Vol. 56. № 3. P. 206 – 214.
18. Cummings, J. L. Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. 2004. Vol.351. P.56-67.
19. Kojima, J., Onodera K., Ozeki M., Nakayama K. Ipidacrine (NIK-247): A review of multiple mechanisms as an antidementia agent // CNS Drug Rev. 1998. № 4. P. 247 – 259.
20. Kumar, A. Alzheimer's disease: amyloid beta-peptide antibody vaccine as plaque remover. // Journal of biosciences. 2000. Vol.4. №25. P. 315-316.
21. Okura, Y., Matsumoto Y. Recent advance in immunotherapies for Alzheimer's disease: With special reference to DNA vaccination // Human vaccines. 2009. Vol.6. №5.
22. Schettini, G. et al. Effect of choline alfoscerate in elderly patients with primary degenerative dementia // Le Basi Raz. Terapia. 1993. Vol.23, Suppl.3. P.108-116.
23. Solomon, B. Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy // Current opinion in molecular therapeutics. 2007. Vol.1. №9. P. 79-85.
24. Thomas, R. S., Liddell J.E. et al. An antibody to the beta-secretase cleavage site on amyloid-beta-protein precursor inhibits amyloid-beta production // Journal of Alzheimer's disease. 2006. Vol.4. №10. P. 379-390.
25. Vega, J. A. et al. Nerve growth factor receptor immunoreactivity in the cerebellar cortex of aged rats: effect of choline alfoscerate treatment // Mech. Ageing Dev. 1993. Vol.69. P.119.
26. Vezzetti, V. Clinical and instrument evaluation of the effect of choline alfoscerate on cerebral decline // V. Vezzetti, R. Bettini // Presse Medicale. 1992. Vol.5. P.141.

Поступила 10.05.2012 г.