

Разочарования и надежды в поиске эффективного лечения болезни Альцгеймера и сосудистой деменции

По материалам XV Международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии», 24-26 апреля, г. Судак, АР Крым

Участникам спутелитного симпозиума «Метаболические изменения головного мозга в генезе когнитивных расстройств», который состоялся в первый день конференции, представилась уникальная возможность познакомиться с экспертами мирового уровня в изучении дементирующих заболеваний и получить ценную информацию о современных возможностях и перспективах лечения болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Доклад «Современные и будущие стратегии лечения болезни Альцгеймера и сосудистой деменции» представил **Bengt Winblad** (Исследовательский центр болезни Альцгеймера, Каролинский университет, г. Стокгольм, Швеция).



— В фармакотерапии болезни Альцгеймера (БА) можно выделить несколько основных направлений. До начала 80-х годов прошлого столетия фармакотерапия БА ограничивалась симптоматическим лечением, использовались препараты, улучшающие метаболические процессы в головном мозге, например ноотропные и сосудорасширяющие средства. Следующее направление фармакотерапии можно назвать фармакопрофилактикой. В его основе лежат данные эпидемиологических исследований последних лет, продемонстрировавшие множество факторов риска и протекторных факторов БА. Из них были выделены те, на которые возможно повлиять, в том числе фармакологическим путем. Так, было показано, что многие факторы риска БА и сосудистой деменции являются общими, среди протекторных факторов важное значение принадлежит полноценному питанию и здоровому образу жизни, исходя из чего для «фармакологической» профилактики БА предлагались антиоксиданты, гинкго билоба, витамины группы В, С, D, E, эстрогены и пищевые добавки. Однако рандомизированные клинические исследования (РКИ) многих из этих средств не представлялись убедительными и обнадеживающими. Третье направление фармакотерапии БА наиболее широко применяется в современной клинической практике лечения деменции. Оно представлено средствами, которые устраняют дефицит нейротрансмиттеров вследствие утраты нейронов в результате БА. Это ингибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин и галантамин) и антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Эти препараты и их комбинации показали значимое замедление развития деменции у пациентов с БА. Продолжается поиск новых средств, действие которых направлено на ключевые патогенетические звенья БА — амилоидные бляшки, нейрофибрилярные клубочки (тау-протеин) и воспаление. Несколько десятков препаратов проходят клинические испытания на различных стадиях, результаты большинства из них, к сожалению, отрицательны или противоречивы. Большие надежды возлагались на иммуноглобулины и вакцины, которые бы «растворяли» амилоидные бляшки, однако до сих пор нет ни одного РКИ, указавшего на их эффективность при БА. Обнадеживающие результаты первых РКИ, проверивших

эффективность антигистаминных и противовоспалительных средств при БА, с помощью которых предполагалось достичь стабилизации мембран нейронов, уменьшить агрегацию β -амилоида и тау-протеина, не подтвердились в последующих РКИ.

В основе деменции при БА лежит несколько патологических механизмов. Наш опыт изучения и применения различных средств для лечения БА указывает, что в будущем фармакотерапия БА будет комбинированной, т.е. ее целью будут являться несколько молекулярных механизмов патогенеза БА. Одним из таких средств является ницерголин. Этот препарат влияет на нейрональный механизм БА, уменьшает вероятность тромбообразования, обладает сосудорасширяющим действием, улучшает кровоснабжение головного мозга. Ницерголин селективно блокирует α_1 -адренорецепторы, также препарат влияет на потребление и утилизацию глюкозы и кислорода нейронами.

Эти фармакологические эффекты клинически важны при выздоровлении после перенесенной ишемии и гипоксии мозга. В испытаниях наблюдалось улучшение когнитивных функций. В Украинском систематическом обзоре 2007 г. оценивались результаты 14 РКИ, изучавших эффективность использования ницерголина при лечении деменции. В трех из них влияние ницерголина на когнитивные функции изучалось с помощью методики Mini-Mental State Examination (MMSE), препарат был назначен 132 пациентам, 129 получали плацебо. Сермион® назначался в дозе 30 мг два раза в день перорально, продолжительность испытаний составляла от 3 до 12 мес. Препарат оказывал позитивное влияние на познавательные функции, сила эффекта составила 2,32 (95% ДИ 1,32-3,32; $p < 0,00001$). При анализе влияния ницерголина на психиатрические и поведенческие симптомы (7 РКИ) отмечалось позитивное влияние препарата на поведение, депрессию, межличностные отношения. Этот эффект ницерголина отчетливо проявлялся после двух месяцев применения препарата и поддерживался на протяжении 6 мес, что подтверждалось данными различных шкал оценки поведенческих симптомов, причем эти результаты во всех семи РКИ выглядели довольно однородными. Еще одним важным результатом, отмеченным в этом систематическом обзоре, стало то, что у 41% пациентов, принимавших Сермион®, отсутствовала необходимость назначать другие психотропные препараты для контроля психиатрических и поведенческих симптомов, а в группах плацебо в 2,5 раза чаще назначались психотропные средства. Также важно отметить, что эти полезные эффекты Сермиона сочетались с хорошими показателями переносимости препарата участниками клинических испытаний.

Таким образом, этот Кокрановский обзор представил доказательства положительного влияния ницерголина на когнитивное функционирование и поведение у пациентов с легкой и умеренной деменцией различной этиологии, в том числе при БА, что подтверждалось данными шкалы общего клинического впечатления.

Доклад доктора **Angel Cedazo-Minguez** (Исследовательский центр болезни Альцгеймера, Каролинский университет, г. Стокгольм, Швеция) назывался «Общие механизмы нейродегенеративных расстройств — общие возможности терапии».

— Согласно современным представлениям о нейродегенеративных заболеваниях в их возникновении важную роль играют генетические факторы и факторы окружающей среды. Среди них можно выделить



как факторы риска, так и протекторные факторы. Важное значение могут иметь, например в случае БА, генетические мутации. Нейродегенеративные расстройства, при которых ведущая роль принадлежит генетическим факторам, обычно проявляются в более раннем возрасте, а случаи их начала в более позднем возрасте носят спорадический характер. Нейродегенеративные расстройства, вызванные воздействием факторов окружающей среды, возникают в более позднем возрасте, в раннем возрасте они наблюдаются редко. К нейродегенеративным расстройствам относят несколько разных заболеваний, частым их проявлением является деменция. Это БА, сосудистая деменция, фронтотемпоральная деменция, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др. Перечисленные нейродегенеративные расстройства отличаются друг от друга, но в их основе могут лежать общие механизмы. Например, недавнее исследование Lee и соавт. (2013) показало роль генетических факторов в возникновении наследственных и спорадических форм сосудистой деменции. Оказалось, что ряд генетических нарушений, с которыми связывают развитие сосудистой деменции (гены ангиотензина; гены ферментов, принимающих участие в обмене липидов; ген APOE ϵ 4), обнаруживаются и у больных с деменцией при БА. Другими словами, обоим расстройствам присущи одни и те же генетические факторы риска.

При разных нейродегенеративных расстройствах обнаруживаются внутриклеточные скопления тау-протеина, чаще при БА, реже при других состояниях, крайне редко при болезни Паркинсона. Подобное отмечается и для внеклеточных скоплений β -амилоида. Это же

можно отметить и для сосудистых нарушений при нейродегенеративных расстройствах. Они наиболее выражены при сосудистой деменции, но выявляются и при других расстройствах. Общие механизмы отмечаются при нейрональных повреждениях — окислительный стресс, агрегация протеинов и др. Схожие закономерности отмечены и во влиянии отрицательных и позитивных факторов окружающей среды. Кроме того, сложным образом при нейродегенеративных расстройствах эти механизмы могут быть связаны между собой. Другими словами, нейродегенеративные расстройства можно представить как континуум различных заболеваний с разной степенью выраженности тех или иных нарушений, которые в разной степени зависят от влияния факторов внешней среды.

Исходя из того, что нам сегодня известно об общих механизмах развития различных форм деменции при нейродегенеративных расстройствах, какие особенности заболевания следует учесть для эффективного лечения деменции? Во-первых, деменция является многофакторным заболеванием. Во-вторых, различное сочетание многих патологических нарушений при деменции определяет различный ее прогноз и исход. В-третьих, при деменции возможно применение нескольких препаратов с различным механизмом действия («коктейль» препаратов) или препаратов, содержащих несколько действующих молекул. В-четвертых, эффективный препарат может иметь несколько точек приложения своего действия. Наконец, следует также отметить необходимость дальнейших исследований и разработки фармакологического лечения лиц с предрасположенностью к развитию деменции, оно должно быть неинвазивным и определяться наличием тех или иных маркеров нейродегенеративных расстройств.

При лечении деменции следует учесть еще одну немаловажную деталь. Пациенты, страдающие деменцией, — как правило, люди пожилого возраста, и серьезное внимание должно быть уделено побочным эффектам препаратов, рассматриваемых в качестве средств терапии.

Экспериментальные исследования ницерголина показали многостороннее действие препарата на различные механизмы, причастные к развитию деменции при нейродегенеративных расстройствах. Ницерголин усиливает адренергическую и холинергическую нейротрансмиссию, увеличивает концентрацию фактора роста нервных волокон, защищает нейроны от токсического воздействия β -амилоида и снижает его продукцию, улучшает церебральный метаболизм, стимулирует углеводный и энергетический обмен, нормализует содержание цАМФ путем стимуляции фосфодиэстеразы, обладает нейротропным и антиоксидантным действием.

В настоящее время в Каролинском университете проводится изучение данного препарата, чтобы подтвердить указанные его эффекты в клинических исследованиях.

Подготовил **Станислав Костюченко**

