

С.Г. Бурчинский, к.м.н., профессор, ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

Когнитивные нарушения при старении и их фармакотерапия как проблема общемедицинской практики

Когнитивные расстройства являются одной из ведущих проблем современной медицины.

Нарушения памяти, концентрации внимания, ориентирования, способностей к обучению в сочетании с ослаблением умственной работоспособности и психической астенией выявляются у значительного числа пациентов с цереброваскулярной, нейродегенеративной, невротической и психосоматической патологией, а также служат практически облигатным симптомокомплексом при патологических состояниях, индуцированных хроническим стрессом («синдром менеджера» и др.), и у лиц пожилого и старческого возраста.

В неврологической практике когнитивные нарушения — хорошо известный синдром, сопровождающий все формы нарушения мозгового кровообращения, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и т. д.), невроты и проч., стратегия фармакотерапии которых сегодня может считаться достаточно хорошо разработанной. В то же время в общемедицинской практике когнитивные расстройства очень часто (и даже преимущественно) рассматриваются как «непрофильный» синдром, фон основного заболевания. Вследствие подобного стереотипа, а также отсутствия у врачей широкого профиля знаний об особенностях диагностики и лечения упомянутых расстройств последние зачастую игнорируются в фармакотерапевтическом плане не только терапевтами, но и профильными специалистами — кардиологами, гастроэнтерологами, пульмонологами и др. Вместе с тем сегодня когнитивные расстройства рассматриваются как одно из важнейших клинко-патогенетических проявлений старения мозга, причем не только с точки зрения формирования и развития классических форм возрастзависимой патологии центральной нервной системы (ЦНС) — деменций, — но и в качестве фактора, существенно усугубляющего течение и прогноз уже имеющихся различных соматических заболеваний, ухудшающего качество жизни людей пожилого и старческого возраста, усложняющего их социальную адаптацию и т. д. Поэтому адекватная и своевременная фармакотерапия возрастных когнитивных нарушений является важной задачей практической деятельности не только неврологов или гериатров, но и врачей общемедицинской практики, семейных врачей, которые в большинстве случаев вынуждены принимать первое решение о применении того или иного фармакотерапевтического воздействия. Это, в свою очередь, со всей остротой ставит вопрос об объекте терапевтического вмешательства, т. е. о выделении конкретного клинического синдрома, требующего медикаментозной терапии.

Патогенез когнитивных нарушений при старении

Как известно, процесс естественного (физиологического) старения характеризуется целым комплексом морфологических, функциональных, нейрохимических, молекулярно-биологических сдвигов в головном мозге, определяющих возрастное ухудшение деятельности

ЦНС. Одним из наиболее характерных возрастзависимых феноменов является ослабление памяти, внимания, способности к концентрации и обучению, т. е. когнитивной сферы. Эти изменения, как правило, умеренно выражены и не носят характер динамического, прогрессирующего процесса. В их основе лежат прежде всего нейрометаболические изменения в нейронах (снижение энергетического потенциала последних, ослабление процессов синтеза белка, нарушение проницаемости нейрональных мембран) в сочетании с нейромедиаторными нарушениями (ослабление функций холино-, адрено-, серотонинергических, нейропептидных нейромедиаторных систем и возникновение нейро-медиаторного дисбаланса). Не меньшую роль в возрастной когнитивной дисфункции играют и возрастные изменения сосудов мозга (артерий, вен, капилляров), метаболизма и трофики нейронов, нейромедиаторных систем и т. д. Именно возрастные нарушения метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и эндотелиальная дисфункция лежат в основе последующих морфологических повреждений, прежде всего атеросклеротического поражения, являющегося, в свою очередь, фундаментом дальнейшего развития и манифестации психосоматической либо цереброваскулярной патологии. Однако не меньшее значение имеет и нарушение процессов нейрогуморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение, специфичность определяют выраженность когнитивных нарушений и степень их прогредиентности.

При этом у определенной части пожилых пациентов и людей старческого возраста развиваются более выраженные когнитивные расстройства, носящие характер прогрессирующей множественной когнитивной недостаточности, затрагивающие с возрастом все вышеперечисленные компоненты когнитивной сферы. Такая степень когнитивных расстройств получила название легкого когнитивного расстройства (mild cognitive impairment, ЛКР), или синдрома ЛКР.

Современная исследовательская концепция ЛКР возникла в связи с необходимостью идентифицировать категорию пациентов с таким ухудшением когнитивных функций, которое представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией и сопряжено с повышенным риском развития деменции в течение 3-5-летнего периода.

Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие степени деменции, отмечаются у 11-17% пожилых людей, а среди лиц в возрасте старше 70 лет — уже у 30-35%. При этом риск развития синдрома ЛКР у лиц старше 65 лет в течение 1 года составляет 5%, за 4 года наблюдений — 19%. В отличие

от возрастной когнитивной дисфункции ЛКР — прогрессирующее состояние, как правило, трансформирующееся в деменцию. Риск подобной трансформации составляет 10-15% в год. Таким образом, своевременная диагностика возрастной когнитивной дисфункции и синдрома ЛКР, равно как и разработка методов терапии этих состояний, представляется весьма важной, поскольку позволяет не только улучшить социальную и бытовую адаптацию пациентов, но и отсрочить наступление деменции в случае синдрома ЛКР. Наконец, что очень актуально и имеет особое значение для врача-терапевта, такая терапия синдрома ЛКР способна оптимизировать результаты лечения сопутствующих соматических заболеваний, нередко неудовлетворительные на фоне данной патологии. Поэтому никакая, даже самая эффективная, соматическая терапия сама по себе не может решить основной проблемы лечения пожилых и старых людей на фоне возрастной когнитивной дисфункции — адекватного воздействия на центральные регуляторные и сосудистые механизмы, занимающие ключевое место в порочном круге формирования упомянутых нарушений межцентральной регуляции в ЦНС. В итоге выбор соответствующего инструмента нейрофармакологической коррекции нарушений когнитивных функций (идет ли речь только о возрастной когнитивной дисфункции или уже о синдроме ЛКР) при старении и соматической патологии следует рассматривать как важнейшую задачу врача-терапевта.

Обоснование рациональности применения ноотропов при возрастных когнитивных нарушениях

Среди инструментов фармакотерапии и фармакопрофилактики отмеченной группы заболеваний основную роль играют ноотропные средства. Ноотропы сегодня являются единственной группой фармакологических средств с направленным нейрометаболическим и, в ряде случаев, вазотропным действием. В основе последнего лежат два принципиальных эффекта — влияние на интеллектуально-мнестические функции и нейропротекторное воздействие за счет реализации многостороннего (мембраностабилизирующего, антиоксидантного, нейропластического, антигипоксического, нейромедиаторного) нейротропного действия.

Ноотропы улучшают когнитивные функции, регулируют психосоматические и психоэмоциональные взаимоотношения, тормозят развитие стресс- и возрастзависимых изменений в ЦНС. Кроме того, многие из них в той или иной степени влияют на процессы кровоснабжения головного мозга, т. е. обладают комплексным вазорегулирующим действием, устраняющим явления сосудистого спазма, нормализующим вязкость крови и транспортную функцию эритроцитов, улучшающим метаболизм в сосудистой стенке.

К этому необходимо добавить, что еще одним исключительно важным аспектом действия ноотропных средств является возможность коррекции с их помощью возрастных нарушений метаболических



С.Г. Бурчинский

процессов в мозге при старении, служащих фундаментом для последующего развития различных форм возрастной нервно-психической патологии, т. е. речь идет о геропротекторных эффектах этих препаратов. Подобным комплексным многосторонним спектром фармакологической активности не обладают представители ни одной из других групп нейро- и психофармакологических средств, поэтому столь велик сегодня интерес и фармакологов, и клиницистов к созданию новых препаратов данного типа действия и к оптимизации использования в клинике средств, разработанных ранее. Так, например, в США в настоящее время ноотропы (вместе с антидепрессантами) являются наиболее интенсивно разрабатываемой группой среди всех нейро- и психотропных средств в плане поиска новых биологически активных веществ с ноотропной активностью, а также с точки зрения расширения спектра показаний к применению и создания новых лекарственных форм уже известных ноотропных препаратов.

Особенно популярными в последние годы стали комбинированные препараты, способствующие нормализации центральных регуляторных механизмов развития соматической патологии, улучшающие мозговую метаболизм и гемодинамику, стабилизирующие корково-подкорковые взаимоотношения, нарушения которых лежат в основе многих форм неврологической и психосоматической патологии (в первую очередь, когнитивных нарушений), т. е. препараты, содержащие в своем составе активные ингредиенты ноотропного и вазотропного типа действия.

Включение в состав комбинированного средства как ноотропного, так и вазотропного компонента позволяет обеспечить реализацию направленного антиишемического эффекта, достичь улучшения процессов микроциркуляции и метаболизма в сосудистой стенке, уменьшения сосудистого спазма и, наконец, оптимизировать реологические свойства крови. В результате вазотропы способствуют достижению комплексного фармакологического эффекта за счет воздействия на те звенья возрастных и патологических изменений в ЦНС, на которые собственно ноотропные средства влияют в ограниченной степени. Помимо этого, упомянутые комбинированные средства способствуют упрощению процесса лечения как для врача, так и для пациента и, следовательно, улучшению комплайенса, а также повышению экономической доступности лечения.

Ввиду сказанного комбинированные препараты, содержащие ноотропный и вазотропный компоненты, стали неотъемлемыми инструментами лечения всех форм когнитивных расстройств в арсенале не только неврологов, но и терапевтов, семейных врачей, а также кардиологов, гастроэнтерологов, пульмонологов и др. Эффективность, удобство применения, достаточно высокий

уровень безопасности — все эти факторы обеспечили популярность упомянутых средств в медицинской практике.

Фезам — комбинированный ноотропный препарат

Наиболее известной комбинацией такого рода стали препараты, содержащие золотой стандарт ноотропных средств, — пирацетам и вазотроп с максимально широким спектром действия — циннаризин. Из средств, содержащих упомянутую комбинацию, особо следует отметить Фезам как препарат с обширной доказательной базой в отношении эффективности при различных заболеваниях ЦНС, в т. ч. и возрастзависимых, своего рода эталон комбинированных нейротропных средств, широко применяемый в мировой клинической практике, препарат выбора в лечении когнитивных нарушений в различных областях медицины.

Чем же обусловлена подобная популярность Фезама? Прежде всего максимально обоснованным и сбалансированным подбором его компонентов, обеспечивающим достижение комплексного нейрометаболического и вазотропного эффекта при когнитивной дисфункции нейрометаболической, нейродегенеративной и сосудистой природы.

Механизмы действия пирацетама

Пирацетам является родоначальником группы ноотропов, остающимся до настоящего времени их золотым стандартом. Именно на основании результатов последующего изучения этого препарата были сформулированы требования к идеальному ноотропу, что позволило рассматривать пирацетам в качестве эталонного средства данной группы. Необходимо отметить, что сегодня из всех ноотропов именно пирацетам обладает максимальной широтой фармакологического спектра, что обуславливает многообразие его клинического применения. В основе фармакологических эффектов пирацетама лежат:

- антигипоксическое действие;
- антиоксидантное действие;
- нейропротекторное действие;
- активация белоксинтетических процессов в мозге за счет стимуляции синтеза РНК;
- влияние на мозговую гемодинамику и сосудистую стенку;
- нейромедиаторные и нейромодуляторные эффекты.

Рассмотрим кратко основные механизмы, определяющие реализацию указанных эффектов.

Известно, что при самых различных патологических состояниях (атеросклероз сосудов головного мозга, травмы, воспалительные заболевания мозга и др.), а также при длительном умственном перенапряжении, хроническом стрессе и т. д. развивается гипоксия нейронов мозга, приводящая к ослаблению процессов окислительного фосфорилирования и в итоге к нарушению энергетического метаболизма и жизнедеятельности нервных клеток. Пирацетам в этих условиях повышает утилизацию глюкозы путем стимуляции альтернативных энергопродуцирующих процессов (пентозо- и гексозофосфатного шунтов) и тем самым нормализует фундаментальные механизмы функций нейронов.

В условиях длительной гипоксии мозга, а также при старении характерным феноменом является повышенное образование продуктов перекисного окисления липидов, оказывающих токсическое воздействие на биологические мембраны, прежде всего митохондрий, что приводит к гибели нейронов. Пирацетам более чем на 70% снижает содержание указанных соединений в митохондриях, активирует ключевые ферменты естественной антиоксидантной системы

организма — каталазу и супероксиддисмутазу, что имеет своим следствием неосценимый при старении мембраностабилизирующий эффект, типичным проявлением которого являются нарушения проницаемости и деструкция нейрональных мембран.

Нейропротекторное действие является в значительной степени суммарным эффектом вышеописанных свойств пирацетама. Кроме того, он обеспечивает оптимальный и вместе с тем максимально экономный режим потребления кислорода клетками. Таким образом, можно сделать вывод о наличии у данного препарата интегрального протекторного действия в отношении клеток головного мозга, которое осуществляется различными механизмами и опосредуется через различные метаболические пути, что обеспечивает разносторонний комплексный эффект пирацетама при неблагоприятных воздействиях и патологических состояниях организма.

Ослабление процессов биосинтеза белка является одним из ведущих механизмов старения мозга и развития специфической возрастзависимой патологии (болезни Альцгеймера, атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии и т. д.), а также характерно для травм и интоксикаций. Под влиянием пирацетама повышается синтез ядерной РНК и содержание белка в цитоплазме нейронов, стимулируется включение лейцина в белки головного мозга, отмечается предохранение лизосомальных мембран от разрушения, т. е. происходит не только активация, но и качественное улучшение процессов биосинтеза белка в нервной ткани.

Нарушение гемодинамики головного мозга в результате развития атеросклеротических процессов в сосудистой стенке, повышение вязкости крови и активация тромбообразования служат важнейшими звеньями развития ангиоцеребральной и психосоматической патологии, типичной в пожилом и старческом возрасте. Пирацетам действует на ключевые механизмы ее формирования, в частности снижает степень адгезии тромбоцитов к поверхности эпителия сосудистой стенки, уменьшает агрегацию тромбоцитов, вязкость плазмы и цельной крови, ослабляет спастическую реакцию гладкомышечных сосудистых клеток. Особо интересными представляются данные о его влиянии на мембрану эритроцитов. За счет специфического воздействия данного препарата на основные фосфолипидные компоненты последней — фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин — повышается пластичность эритроцитов, уменьшается их способность к адгезии к сосудистой стенке и снижается вязкость крови, что имеет важное значение в профилактике не только цереброваскулярной патологии, но и когнитивных нарушений при психосоматических заболеваниях, сопровождающихся атеросклеротическим поражением сосудов мозга, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями реологических свойств крови, типичными для процесса старения.

Пирацетам оказывает сложное и пока не до конца изученное разностороннее влияние на процессы нейротрансмиссии в головном мозге. Известно, что в механизмах обеспечения процессов обучения и памяти ведущую роль играют холин- и глутаматергическая нейромедиаторные системы. Пирацетам оказывает активирующее действие на процессы биосинтеза ацетилхолина, способствуя повышению содержания последнего в мозге, а также стимулирует биосинтез холинорецепторов, т. е. действует как на пре-, так и на постсинаптическом уровнях. Препарат также способствует активации высвобождения глутамата в синаптическую щель, нормализуя физиологические

процессы глутаматзависимой нейротрансмиссии. Кроме того, путем различных не прямых (модулирующих) механизмов пирацетам стимулирует биосинтез рецепторных структур в серотонин-, норадреналин- и дофаминергических нейромедиаторных системах. В итоге данный препарат не только улучшает передачу импульсов в конкретной системе, но прежде всего нормализует нарушенный при старении и дисфункции когнитивной сферы нейромедиаторный баланс мозга в целом.

Не менее важны и фармакокинетические особенности пирацетама: почти 100-процентная биодоступность при пероральном приеме, отсутствие связывания с белками плазмы и метаболизма в организме, хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер, достижение максимальной концентрации в плазме через 30–60 мин, а в спинномозговой жидкости через 2–8 ч после приема, выведение в неизменном виде, — позволяющие с достаточной степенью безопасности применять пирацетам при наличии сопутствующей патологии (как соматической, так и неврологической), а также в условиях полипрагмазии.

Таким образом, фармакодинамические и фармакокинетические особенности пирацетама убедительно свидетельствуют о его обширном терапевтическом потенциале и разнообразных возможностях клинического применения.

Механизм действия циннаризина

Циннаризин является селективным блокатором кальциевых каналов сосудов головного мозга, улучшает мозговое, коронарное и периферическое кровообращение, оказывает клинически значимое влияние на микроциркуляцию. Ингибируя поступление в гладкомышечные клетки сосудов ионов кальция, он снижает тонус гладкомышечной оболочки артериол, уменьшает их чувствительность к биогенным сосудосуживающим веществам (адреналину, норадреналину), брадикинину и т. д., предупреждает патологическую вазоконстрикцию (синдром вторичной постишемической гипоперфузии). При этом циннаризин характеризуется специфическим средством к сосудам головного мозга, увеличивает суммарный и регионарный мозговой кровоток, оказывает избирательное действие на спазмированные сосуды, однако не вызывает синдрома «обкрадывания». На системное артериальное давление, частоту сердечных сокращений, миокардиальную сократимость и проводимость этот препарат существенно не влияет. Кроме того, он оказывает значимое влияние на свойства крови, улучшая микроциркуляцию, повышая пластичность эритроцитов и снижая повышенную вязкость крови, т. е. обладает комплексным вазотропным эффектом в его современном понимании.

Циннаризин обладает умеренной антигистаминной и седативной активностью, что в некоторых случаях препятствует его применению у больных с выраженными астеническими проявлениями. Однако легкий седативный эффект может быть использован на фоне когнитивных нарушений у пожилых больных с проявлениями астеноневротического синдрома с явлениями тревожности и нарушениями сна, что в ряде случаев позволяет избежать назначения препаратов анксиолитического или снотворного типа действия, зачастую плохо переносящихся пациентами преклонного возраста.

Важным преимуществом следует считать способность циннаризина уменьшать возбудимость вестибулярного аппарата, что расширяет показания к его применению при вестибулярных дисфункциях. Клинический опыт свидетельствует, что

нейротропные блокаторы кальциевых каналов из всех вазотропных средств наиболее эффективны при недостаточности кровообращения в вертебробазиллярной системе.

В препарате Фезам оптимально использована возможность коррекции супрессивного действия циннаризина на ЦНС с помощью пирацетама. Активирующий эффект последнего уменьшает седативное действие циннаризина и позволяет Фезаму оказывать нормотимическое действие, улучшая психоэмоциональный баланс, почти всегда нарушенный при сопутствующих когнитивных нарушениях, и обеспечивая хорошую переносимость препарата при длительном применении. В свою очередь, седативные свойства циннаризина оптимально нивелируют явления повышенной активации ЦНС и связанные с этим симптомы раздражения, возбуждения, нарушения сна, отмечающиеся в ряде случаев при монотерапии препаратами пирацетама.

Таким образом, механизмы действия и клинико-фармакологические эффекты Фезама оптимально соответствуют идеологии создания и применения комбинированных нейротропных средств.

Применение препарата Фезам в клинической практике

В целом Фезам характеризуется весьма благоприятными параметрами безопасности. Вместе с тем в отдельных клинических ситуациях при его применении необходима осторожность. Это касается пациентов с явлениями экстрапиримидной недостаточности, депрессией, сниженным порогом судорожной активности. При выраженных симптомах паркинсонизма, депрессиях умеренной и тяжелой степени, эпилепсии прием Фезама нецелесообразен. В остальных упомянутых случаях, а также при клинически значимых нарушениях функции печени и почек необходим тщательный контроль за состоянием пациентов и учет возможной необходимости коррекции дозового режима.

Многочисленные клинические исследования подтвердили высокую эффективность Фезама практически при всех формах патологии, сопровождающейся когнитивными нарушениями, — острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения (в т. ч. на самых ранних стадиях, когда такие пациенты зачастую попадают в сферу профессиональной компетенции терапевта, а не невролога), черепно-мозговой травме, нейроциркуляторной дистонии, нарушениях слуха и зрения сосудистой генеза, лабиринтопатиях, в комплексной терапии артериальной гипертензии, а также при возрастных нарушениях когнитивной функции (памяти, мышления, концентрации внимания) вне рамок конкретной нозологии. При этом в отличие от монотерапии пирацетамом или циннаризином при применении Фезама достигается максимальный комплексный нормализующий эффект в отношении всех основных клинических синдромов в рамках цереброваскулярной или психосоматической патологии, сопровождающийся улучшением качества жизни и уменьшением частоты и выраженности побочных эффектов, свойственных монотерапии данными препаратами.

Таким образом, Фезам сегодня может рассматриваться как препарат выбора в лечении когнитивных расстройств различного генеза, прежде всего связанных с возрастными изменениями функций мозга в общей медицинской практике. Многолетний опыт применения Фезама в отечественной медицине убедительно свидетельствует в пользу такого выбора.

Список литературы находится в редакции.