

Патогенетические подходы к терапии когнитивных нарушений альцгеймеровского типа – реалии и перспективы

Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Наумов К.М., Полухина Е.Ю.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Современный этап в изучении возможностей профилактики и терапии когнитивных нарушений, без преувеличения, можно назвать переходным от симптоматических подходов к курации пациентов – к патогенетическим. Накоплен достаточно большой опыт использования основных антидементных препаратов при различных нозологических формах, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений, идут активные клинические испытания новых молекул.

настоящее время, с позиций доказательной медицины, наиболее эффективными направлениями профилактики и терапии когнитивных нарушений являются своевременное выявление и коррекция факторов риска, назначение базисной долговременной медикаментозной поддержки с использованием ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина.

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, которые должны проводиться у всех лиц пожилого возраста. Они включают общие мероприятия, такие как отказ от табакокурения, избыточного приема алкоголя, диету, уменьшение потребления соли, борьбу с ожирением, а также активную интеллектуальную, физическую и социальную деятельность. Прежде чем проводить медикаментозную коррекцию когнитивных нарушений, необходимо проанализировать возможное влияние препаратов, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих заболеваний или симптомов, особенно психотропного действия.

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития и прогрессирования когнитивных нарушений. Наиболее хорошую доказательную базу имеют мероприятия, направленные на коррекцию артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии, мерцательной аритмии, патологии сердца. Коррекция факторов риска составляет основу программы ведения пациентов с недементными вариантами когнитивных расстройств.

Если когнитивный дефицит достигает стадии деменции, то обязательным является назначение базисной антидементной терапии, включающей один из ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и мемантин, которые имеют хорошую доказательную клиническую базу и удовлетворительный профиль безопасности.

клинической практике применяются три препарата из группы ингибиторов АХЭ: донепезил, галантамин и ривастигмин. Среди них донепезил является «чистым» ингибитором ацетилхолинэстеразы, галантамин дополнительно обладает модулирующим действием на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, а ривастигмин, наряду с ацетилхолинэстеразой, блокирует фермент бутирилхолинэстеразу. Эффективность всех трех ингибиторов АХЭ доказана в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, при этом, несмотря на особенности механизма действия, принципиальной разницы в эффективности и переносимости не выявлено.

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению деменции, именно ингибиторы АХЭ отнесены к препаратам первого ряда при БА и ряде других деменций на стадии легкой или умеренной деменции. клинических испытаниях показано, что ингибиторы АХЭ прежде всего влияют на внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей. Вторично при этом могут улучшаться память, зрительно-пространственные и речевые функции. Помимо влияния на собственно когнитивные функции, препараты уменьшают выраженность поведенческих и аффективных нарушений, улучшают сон, повышают повседневную активность и степень бытовой независимости больных, снижают потребность в постороннем уходе, позволяют более длительно сохранять пациента в привычной бытовой обстановке. Эффективность ИАХЭ в пределах терапевтического диапазона дозозависима, поэтому для получения максимально возможного эффекта данного препарата следует стремиться к его наивысшей рекомендуемой дозе.

Мемантин – селективный низкоаффинный антагонист NMDA–глутаматных рецепторов. В нормальных условиях для активации NMDA-рецепторов необходимо наличие миллимолярных концентраций глутамата, что приводит к открытию ионных каналов на короткое время и обеспечивает возникновение управляемой деполяризации клеточной мембраны и нормальную передачу сигнала. При патологии наблюдаются долговременные стимуляция NMDA-рецепторов и деполяризация нейрональных мембран, что ведет к повышению уровня «шумового» сигнала и нарушению распознавания физиологически правильного стимула. Механизм действия мемантина связан с возможностью препарата физиологически активировать NMDA-рецепторы при передаче сигнала и одновременно кратковременно блокировать чрезмерную патологическую стимуляцию. В долгосрочной перспективе блокада NMDA-рецепторов, закрытие ионотропных каналов приводят к стабилизации клеточной мембраны, нормализации гомеостаза кальция, что составляет нейропротективный эффект мемантина. Кроме того, мемантин влияет на высвобождение дофамина в префронтальных отделах коры, а также посредством нормализации глутаматергической трансмиссии опосредованно влияет на другие медиаторные системы головного мозга, в том числе холинергическую, тем самым действуя на энторинальную кору и ее связи с теменно-височными отделами головного мозга.

серии контролируемых исследований доказана способность мемантина улучшать и стабилизировать когнитивные функции, повседневную активность, уменьшать поведенческие нарушения у пациентов с БА как на ранней стадии, так и, особенно, на стадии умеренной и тяжелой деменции. Мемантин – препарат первого выбора при умеренной и тяжелой деменции, но может использоваться и на стадии легкой деменции в качестве монотерапии, особенно при невозможности применения ИАХЭ. Комбинированный приём ингибиторов АХЭ и мемантина целесообразен на этапе умеренной деменции в случае недостаточной эффективности монотерапии и, безусловно, показан на этапе тяжелой деменции. В многочисленных исследованиях показано, что комбинация данных препаратов приводит к повышению эффективности проводимой терапии, и не сопровождается повышением риска развития нежелательных явлений.

На сегодняшний день, опыт использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина составляет несколько десятилетий, и за это время накоплен большой практический опыт. Длительное время использование препаратов данных групп рассматривалось исключительно с позиции симптоматического воздействия, однако современные данные, полученные совсем недавно, позволяют по-новому взглянуть на механизмы действия препаратов с точки зрения возможности влиять на основные звенья патогенеза болезни Альцгеймера.

Настоящее время наиболее приемлемой биологической основой развития болезни Альцгеймера является гипотеза, связывающая патогенез заболевания с нарушением метаболизма бета-амилоида, который накапливается в виде нерастворимых сенильных бляшек в тканях головного мозга, а также в стенках сосудов. Другим гистопатологическим маркером БА являются внутриклеточные нейрофибриллярные клубки (НФК), состоящие из парных спиральных филаментов, образованных гиперфосфорилированным тау-белком. В норме, являясь растворимым аксональным белком, тау-протеин обеспечивает стабильность микротрубочек внутренней мембраны нейронов и везикулярного транспорта. Изменения тау-белка приводят к разрыву аксонального транспорта и повреждению внутриклеточных органелл, включая митохондрии.

Таким образом, гипотеза «амилоидного каскада» постулирует, что избыточное образование и депонирование нерастворимых фибриллярных форм бета-амилоида с их последующей агрегацией в бляшки, является иницирующим событием в патогенезе БА. А в дальнейшем имеют значение нейротоксические механизмы, образование нейрофибриллярных клубков, которые необратимо приводят к синаптической и нейрональной потере. настоящее время считается, что растворимые нефибриллярные Аβ-42 олигомеры в большей степени, чем амилоидные бляшки, могут играть определяющую роль в нейродегенеративном каскаде. Показана связь олигомеров с активностью воспалительных реакций, митохондриальной дисфункцией, образованием свободных радикалов, оксидантным стрессом и гиперфосфорилированием тау-белка, что вызывает синаптическую дисфункцию и нейротрансмиттерный дефицит.

Нарушения холинергической передачи обусловлены потерей холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, уменьшением плотности синапсов и синтеза ацетилхолина. Однако помимо холинергической системы при БА поражаются и другие нейротрансмиттерные системы – глутаматергическая, серотонинергическая, норадренергическая, что и определяет основные клинические проявления заболевания.

Учитывая патогенез развития когнитивных нарушений, сегодня наиболее перспективным представляется в качестве основной мишени терапевтического воздействия избрать патологический процессинг амилоида и фосфорилирование тау-белка. Экспериментальные исследования, проведенные в последнее время показали, что современные антидементные препараты способны в определенной степени влиять на эти процессы. Так установлено, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, воздействуя на Н-холинорецепторы уменьшают токсическое действие бета-амилоида на нейроны (нейропротективный эффект). Применение мемантина приводит к ингибированию продукции, агрегации растворимых форм Аβ(1-42) и способствует распаду уже агрегированных фибрилл. Также показаны возможности мемантина влиять и на другие звенья патогенеза болезни Альцгеймера. Мемантин ингибирует фосфорилирование тау-белка, снижает уровень IL-1β во фронтальной коре и гиппокампе и TNF-α в гиппокампе (противовоспалительный эффект, потенцируется совместным приемом с препаратами лития).

Учитывая возможности прижизненной патофизиологической диагностики патологического амилоидоза и нейродегенерации в целях ранней, в перспективе доклинической, диагностики болезни Альцгеймера, основным направлением современных разработок лечения БА является поиск средств, которые бы могли оказывать модифицирующее влияние на течение БА.

Препараты лития стимулируют нейропластичность, ингибируют формирование бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка, и за счет этого могут уменьшать риск развития деменции. В клинических исследованиях получены как положительные, так и отрицательные результаты. Исследование эффективности препарата “Tarenflurbil”, который селективно влияет на продукцию бета-амилоида 42, проведенное в группе пациентов с БА, показало снижение прогрессирования нарушений повседневной деятельности и лучшую сохранность общего функционального состояния. Однако необходимо проведение дополнительных широкомасштабных исследований, чтобы определить целесообразность применения данных препаратов на этапе умеренных когнитивных нарушений. Изучаются также и другие средства, способные селективно блокировать бета- и гамма-секретазы (LY450139, Semagacestat, Avagacestat, GRL-834, TAK-070), влиять на агрегацию амилоида (Tramiprosate, Curcumin) и тау-фосфорилирование (Methylene blue), уменьшать митохондриальную дисфункцию (димебон), оказывать нейропротекторный, антиоксидантный (Xaliproden, витамин E, C) и противовоспалительный (Rosiglitazone, CHF 5074) эффекты.

На различных стадиях клинических исследований находятся методы активной и особенно пассивной иммунизации. Наиболее перспективными являются методы иммунизации с помощью моноклональных антител к бета-амилоиду (соланезумаб, бапинезумаб, гантенерумаб, кренезумаб). Использование моноклональных антител на этапе легкой и умеренной деменции не показало своей эффективности и в настоящее время большие надежды связываются с ранним началом терапии на этапе УКН.

Таким образом, сегодня мы находимся в переходном периоде к более широкому применению патогенетических подходов в терапии когнитивных нарушений при различных заболеваниях. До появления и регистрации новых молекул перспективным представляется более дифференцированное применение различных средств патогенетического и симптоматического характера в зависимости от стадии заболевания. Альтернативный путь – комбинирование различных средств или использование препаратов с мультимодальным воздействием на различные звенья патогенеза.

Литература

- Гаврилова, С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова. – М.: Пульс, 2003. – 320 с.
- Емелин, А.Ю. Болезнь Альцгеймера: уч. пособие / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, И.С. Железняк, И.В. Бойков. – СПб., 2016. – 76 с. илл.
- Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ., 2009. – 256 с.
- Barreira-Ocampo A., Lopez F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? // *Colomb Med (Cali)*. – 2016. – Vol. 47, N. 4. – P. 203-212.
- Burns, A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology / A. Burns, J. O'Brien // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 732–755.
- Di Marco, L.Y. Modifiable lifestyle factors in dementia: A systematic review of longitudinal observational cohort studies / L.Y. Di Marco, A. Marzo, M. Mucoz-Ruiz [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 119–135.
- Ito, K. Memantine reduces the production of amyloid- β peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking / K. Ito, T. Tatebe, K. Suzuki, T. Hirayama, M. Hayakawa, H. Kubo, T. Tomita, M. Makino // *Eur. J. Pharmacol.* – 2017. – N.798. – P.16-25.798, 16-25.
- Sanabria-Castro A., Alvarado-Echeverrнa I, Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update // *Ann Neurosci.* -2017. –N. 24(1). – P.46-54.
- Sun H., Zhang X., Huang W., Chen W. The news advances on Alzheimer's disease's therapeutics // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – N. 20(9). – P.1903

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-33-35

