

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

*О. В. Курушина, А. Е. Бусыгин, Д. А. Докучаев, Р. Р. Сарай***Кафедра неврологии, нейрохирургии  
с курсом медицинской генетики ВолгГМУ**

Одной из крупнейших современных медико-социальных проблем являются нейродегенеративные заболевания – наиболее частая причина развития деменций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2012 год в мире насчитывается 35,6 миллиона людей с деменцией, а ежегодный прирост больных составляет 7,7 миллиона человек. Существует несколько основных причин развития нейродегенерации: митохондриальная гипотеза (возрастное повышение уровня оксидативных процессов), накопление нерепарируемых поврежденных ДНК в отдельных нейронах, индукция клеточного цикла в зрелых нейронах и различная резистентность структур головного мозга к патологическим воздействиям. С одной стороны, данная ситуация обусловлена положительными изменениями: перемены в демографической ситуации, увеличением продолжительности жизни, усовершенствованием диагностики данных патологических состояний. Но с другой стороны, все возрастающий груз информационных стрессов, неблагоприятных средовых факторов, накопление генетического «груза» в популяции не может не оказывать отрицательного действия на жизнеспособность ткани головного мозга.

Особенно ярко данная тенденция проявляется в отношении такого заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА) или деменция альцгеймеровского типа. В последнее десятилетие болезнь Альцгеймера признана одной из четырех главных медико-социальных проблем современного общества. Это объясняется как неуклонно растущей численностью населения, подверженного риску развития заболевания, так и длительностью течения болезни и тяжелой инвалидизацией пациентов, требующей их пожизненной госпитализации в психиатрические стационары и психоневрологические интернаты.

Деменция альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера) – первичная дегенеративная

деменция позднего возраста, которая характеризуется постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом на отдаленных этапах болезни. Это наиболее распространенная форма первичных дегенеративных деменций.

Механизм развития БА заключается в нарушении обмена амилоидного предшественника (APP). APP-расщепляющий фермент (BACE1) совместно с  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазой гидролизует APP с образованием амилоида- $\beta$  (A $\beta$ ) и растворимого N-концевого пептида N-APP, который является специфическим лигандом рецептора фактора некроза опухоли (TNF) и промотирует активацию каспазы-6 – фермента апоптоза. Изначально же метаболизм APP осуществляется с помощью  $\alpha$ -секретазы, гидролизующих эту макромолекулу. В результате образуется растворимая форма sAPP $\alpha$ . Но, по данным некоторых исследователей, остается не вполне выясненной причинно-следственная связь между каспазным механизмом и образованием A $\beta$ . Однако развивается идея, что в основе нейродегенерации (и в частности БА) лежит нарушение нейротрофиновой регуляции активности нейронов.

Нейроморфологическая картина деменций альцгеймеровского типа характеризуется типичными признаками, к числу которых относятся атрофия вещества головного мозга, утрата нейронов и синапсов, грануловакуолярная дегенерация, глиоз, сенильные (амилоидные) бляшки и нейрофибриллярные клубки в нейронах, а также амилоидная ангиопатия. Однако только два из них – сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки в нейронах, рассматриваются как ключевые нейроморфологические феномены заболевания и имеют диагностическое значение. Кроме того, при данной патологии

наблюдается снижение активности ряда нейротрансмиттерных систем, в первую очередь, холинергической системы, а также ряда других нейромедиаторных систем, в частности глутаматергической.

Депрессия является одним из факторов развития БА, способствует переходу от умеренных когнитивных нарушений к деменции, и вместе с тем существует закономерность, что большое количество людей с БА подвержены этому состоянию. И более того – тяжелые формы депрессивных состояний иногда сопровождаются симптомами, аналогичными таковым при БА. Механизмы, связывающие БА и депрессию, не ясны. Существует, однако, предположение, что в основе депрессивных состояний лежит дисфункция нейротрофиновой регуляции.

Хотя и существуют подробные данные об участии нейротрофинов NGF, BDNF, их рецепторов и про-форм в развитии нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера, однозначной и четко систематизированной информации по этому вопросу нет. Однако остаются невыясненными вопросы, что является пусковым механизмом дисфункции нейротрофиновой регуляции при БА, в каком порядке происходят данные нарушения, какие порочные круги при этом образуются, какие требуются для этого условия. Роль других представителей семейства нейротрофинов либо мало изучена, либо не изучена вообще. Поиск ответа на данные вопросы требует проведения большого количества исследований и экспериментов. Но правильное понимание данных механизмов нейродегенерации предоставляет много новых точек возможного вмешательства в патогенез БА.

Удельный вес БА среди населения развитых стран достаточно высок. Так, по данным некоторых авторов, в США количество больных с БА превышает 4 млн человек. В РФ подобного рода глобальных эпидемиологических исследований не проводилось, но даже фрагментарные работы демонстрируют высокую распространенность и социально-экономическую значимость данной патологии.

Поскольку до сих пор причина большинства случаев болезни Альцгеймера не установлена, этиологической терапии заболевания

нет. Существующие в настоящее время стратегии терапевтического воздействия представлены следующими основными направлениями:

1) компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита;

2) протективная терапия – применение нейропротекторов и нейротрофических факторов; коррекция нарушений свободнорадикальных процессов, а также обмена кальция;

3) противовоспалительная терапия;

4) психофармакотерапия продуктивных психопатологических расстройств;

5) психологическая коррекция (когнитивный тренинг).

**Компенсаторная терапия.** Данный метод лечения основан на попытках восполнения недостаточности ацетилхолина, играющей одну из главных ролей в патогенезе БА. Наиболее часто для этих целей применяются ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Ингибирование ацетилхолинэстеразы увеличивает время действия нейромедиатора ацетилхолина на постсинаптические рецепторы, что ведет к увеличению холинергической иннервации. Эффективность применения данной группы средств, однако, сильно зависит от степени дегенерации пресинаптических окончаний и существенно снижается на развитых стадиях БА. Препараты 1-го поколения в настоящее время используются редко в связи с большим количеством побочных эффектов, за исключением амиридина (нейромидин). Золотым стандартом в лечении деменции альцгеймеровского типа в настоящее время признаются препараты ингибиторов ацетилхолинэстеразы второго поколения – ривастигмин, донепизил, галантамин. Ривастигмин – псевдообратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы карбаматного типа, оказывающий селективное действие на ацетилхолинэстеразу в ЦНС, продемонстрировал высокую эффективность в сочетании с клинической безопасностью, что особенно важно при длительном применении. Наличие различных форм выпуска, таких как раствор и трансдермальная система, значительно расширяет терапевтические подходы как за счет легкости и мягкости титрации начальных доз, так и вследствие возможности использования без ведома самого пациента.

В настоящее время разрабатываются и другие группы лекарственных средств, которые способны компенсировать недостаточную активность ацетилхолинергической системы. Так, лиганды мускариновых и никотиновых холинорецепторов успешно доказали эффективность в экспериментах с животными и проходят этап клинических испытаний. В последнее время большие надежды возлагаются на холина альфосцерат – холинотропик центрального действия, являющийся предшественником ацетилхолина и фосфатидилхолина.

**Протективная терапия.** Эта терапия направлена на сохранение и повышение жизнеспособности нейронов. К этой группе средств можно отнести модуляторы глутаматергической системы, вазоактивные препараты, нейротрофические средства и ряд других препаратов. Тем не менее выделение этого вида терапии является в некоторой мере условным, так как создание эффективного нейропротектора, способного активно повлиять на процесс апоптоза, по-прежнему остается недостижимым.

К модуляторам глутаматергической системы относится акатинол мемантин, являющийся антагонистом NMDA-рецепторов. Воздействие на глутаматный каскад приводит к замедлению нейродегенеративных реакций и в результате к улучшению когнитивных функций пациентов. Препарат хорошо переносится, не имеет нейротоксичных эффектов и демонстрирует достаточно высокую эффективность в лечении БА.

Применение вазоактивных препаратов не оказывает специфического воздействия на нейротрансмиттерные системы и, казалось бы, не может применяться в лечении нейродегенеративных заболеваний. Но улучшение мозгового кровотока, как и усиление клеточного метаболизма в целом, оказывает положительное действие на пациентов с когнитивным дефицитом и может с успехом применяться в составе комплексной терапии БА.

Новые направления патогенетической терапии деменции, основанные на современной концепции нейропротекции, связаны с созданием препаратов, содержащих нейротрофины. Несмотря на значительные экспериментальные достижения в этой области, пока нет доступного для периферического

введения и проникающего через гематоэнцефалический барьер препарата, содержащего фактор роста нервной ткани.

Применение ноотропов в терапии БА не дало достоверных позитивных результатов. Кроме того, использование больших доз этих препаратов может оказать даже отрицательный эффект, поскольку имеются данные о возможном нейротрансмиттерном истощении при их применении.

Некоторый оптимизм внушают работы, посвященные эффективности блокаторов кальциевых каналов, в частности нимодипина, нейропротекторные и когнитивно-стимулирующие свойства которого показаны на экспериментальных моделях БА и в первых клинических испытаниях.

Тесная взаимосвязь нейродегенерации и феномена накопления свободно-радикальных метаболитов в клетках головного мозга отмечена уже давно и является основанием для теории окислительного стресса при БА. Поэтому антиоксидантные препараты претендуют на активную роль в протективной терапии данной патологии. Среди препаратов прошли клинические испытания и используются на практике препараты Ginkgo Biloba, EGb 761 и витамин E.

**Противовоспалительная терапия.** Основанием к разработке данной формы коррекции БА послужили эпидемиологические данные о том, что у лиц, длительно получавших негормональную противовоспалительную терапию, достоверно реже отмечается болезнь Альцгеймера. Кроме того, существуют также экспериментально-теоретические представления о возможном вовлечении иммунных и воспалительных процессов в генез повреждения нейронов. В разное время для лечения БА предлагались такие препараты как ибупрофен, напроксен, рофекоксиб, преднизон, гидроксихлорохин. Но одним из наиболее выраженных факторов, ограничивающих активное применение данной группы средств, является большое количество побочных эффектов, нарастающих при длительном применении.

**Психофармакологическая терапия.** Лечение продуктивных психопатологических расстройств и поведенческих нарушений приобретает особую значимость в связи с тем, что именно из-за таких проявлений возникают

трудности при обследовании больных, проведении реабилитационных мероприятий и особенно при уходе. Делирий, спутанность и другие психотические состояния экзогенного типа обычно развиваются у страдающих деменцией больных при присоединении дополнительных экзогенных вредностей – чаще всего интеркуррентных соматических заболеваний или при утяжелении соматических дисфункций, а также в результате лекарственной или иной интоксикации. Каждый случай возникновения расстройств экзогенного типа требует обязательного тщательного (с проведением необходимых клинических и лабораторных исследований) выяснения его причины и устранения ее соответствующими лечебными препаратами.

**Психологическая коррекция (когнитивный тренинг).** Этот вид терапии очень важен для улучшения или поддержания

когнитивных возможностей пациентов и сохранения уровня их повседневного функционирования. Несмотря на то, что ранее этот вид помощи считался малоэффективным для пациентов с БА, последние исследования демонстрируют высокую эффективность данного способа коррекции когнитивных нарушений. Применение различных видов и форм когнитивного тренинга не только оказывает положительное влияние на повседневную активность, улучшает качество жизни пациентов, но и статистически достоверно замедляет прогрессирование БА.

Таким образом, в настоящее время в лечении болезни Альцгеймера применяются препараты различных фармакологических групп. Но, тем не менее поиск новых путей коррекции данной патологии по-прежнему является актуальным в современной неврологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О. А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. – М.: Икар, 2011. – 179 с.
2. Дудук С. Л. // Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 1. – С. 14–17.
3. Емелин А. Ю. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 4. – С. 5–8.
4. Arancio O., Chao M. V. // Curr. Opin. Neurobiol. – 2007. – № 3. – P. 325–330.
5. Brunoni A. R., Lopes M., Fregni F. // Int. J. Neuropsychoph. – 2008. – № 8. – P. 1169–1180.
6. Gu H., Long D. // Clinic. Pharmacol. Biopharm. – 2012. – Vol. 1.
7. Jellinger K. A. // J. Neural. Transm. – 2009. – № 9. – P. 1111–1162.
8. Schulte-Herbrüggen O., Jockers-Scherübl M. C., Hellweg R. // Current Alzheimer Research. – 2008. – № 5. – P. 38–44.