

Использование Актовегина при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции

И.В. Дамулин

Деменция характеризуется прогрессирующими нарушениями памяти, а также расстройствами в других когнитивных сферах (праксис, гнозис, нарушения исполнительных функций). Ведение этой категории больных осложняется возникновением поведенческих расстройств, а также психических нарушений. Все это ложится тяжелым бременем на родственников и близких больных, поскольку пациенты не могут находиться без присмотра и требуют постороннего ухода. С возрастом частота встречаемости деменции увеличивается: от 2% в популяции до 65 лет до 20% – в возрасте 80 лет и старше [36].

Ранняя диагностика деменции имеет крайне важное значение, поскольку даже при болезни Альцгеймера при своевременно начатой терапии удастся уменьшить выраженность клинических нарушений. Начальные симптомы деменции, как правило, крайне неспецифичны и заключаются в снижении инициативности, ограничении интересов, возрастании зависимости от окружающих, апатии. К группам лиц, которых необходимо осматривать на предмет наличия деменции, относятся пациенты с жалобами на нарушения памяти и других когнитивных функций с наличием или отсутствием функциональных нарушений, больные с депрессией или тревожностью, предъявляющие жалобы на нарушения когнитивных функций, и больные, в отношении которых у врача при осмотре возникло впечатление о когнитивном

дефекте, даже если сами пациенты не предъявляют соответствующих жалоб [14, 29]. Оценивая анамнез, следует обращать внимание на то, как пациент помнит события недавнего прошлого, испытывает ли трудности при приготовлении пищи, покупках, совершаемых самостоятельно, при заполнении финансовых документов. Также следует уточнить, не было ли в семье больного лиц с болезнью Альцгеймера или другими формами деменций [14, 29]. Имеющиеся у некоторых больных нарушения могут не соответствовать критериям деменции, хотя сами больные или их близкие отмечают изменения интеллектуальных функций. В эту группу могут входить социально активные лица с высшим образованием, больные психиатрического профиля (с депрессией, тревожностью) и больные с ранней или очень легкой деменцией, у которых в последующем может развиться тяжелая деменция. Этим больным показано динамическое наблюдение с повторным осмотром, обычно через 6–12 мес, что поможет документировать когнитивные нарушения [14, 29].

После того как диагностирована деменция, необходимо дальнейшее обследование больного с целью выявления этиологии процесса и стадии (тяжести) деменции. В литературе описано более 100 нозологических форм, которые могут приводить к деменции [12, 38]. Наиболее частыми причинами деменции являются болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция [2, 3, 11].

В практической деятельности сложности могут возникнуть при проведении дифференциального диагноза деменции с проявлениями нор-

мального старения, депрессией, делирием [2]. Поэтому принципиально важным является использование разработанных в настоящее время критериев диагноза деменции, а также нетрудоемких скрининговых шкал, позволяющих объективно оценить когнитивную сферу. В сложных случаях необходимо применять более информативные батареи нейропсихологических тестов. При этом особое значение имеет выявление предементных состояний, терапевтические возможности при которых более значительны.

К сожалению, лечение деменций до сих пор недостаточно разработано. Поэтому вполне понятен интерес к препаратам, которые могут быть эффективны при этих состояниях. В настоящее время в неврологической практике для лечения когнитивных нарушений различного генеза широко используются лекарственные препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм. Эти средства оказывают прямое активирующее влияние на структуры головного мозга, улучшают способность к обучению, память и умственную деятельность, а также повышают устойчивость центральной нервной системы к повреждающим воздействиям. Под действием этих препаратов происходит нормализация взаимодействия кортикальных структур с субкортикальными отделами; нарушение этих взаимодействий лежит в основе патогенеза некоторых вариантов деменции. Бурное развитие рынка этих лекарственных средств обусловлено как появлением новых лекарственных препаратов, так и расширением области применения уже известных и хорошо себя зарекомендовавших средств.

Игорь Владимирович Дамулин – докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

К таким препаратам относится Актовегин, длительное время использующийся в медицинской практике и продемонстрировавший свою эффективность при различных по патогенезу поражениях центральной нервной системы. В литературе отмечается, что Актовегин в определенной мере потенцирует действие ноотропов и обладает иммуностимулирующей активностью [1]. При инсультах он способствует более благоприятному течению заболевания [1, 7]. Актовегин представляет собой высокоочищенный депротеинизированный гемодиализат, который получают методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит органические низкомолекулярные соединения молекулярной массой до 5000 Дальтон и является химически и биологически стандартизированным. Помимо неорганических веществ Актовегин содержит 30% органических веществ – пептидов, аминокислот, нуклеозидов, липидов, олигосахаридов и др. [7].

Ранее было показано, что Актовегин способствует увеличению скорости окислительно-восстановительных процессов в гепатоцитах, уменьшает ультраструктурные и функциональные повреждения митохондрий кардиомиоцитов, повышает сниженный уровень метаболизма глюкозы при хроническом алкоголизме [5, 7, 31]. Препарат обладает нейропротективным действием в условиях гипоксии, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными [5, 7]. Основанием для применения актовегина при деменциях различного генеза является его способность нормализовать церебральный метаболизм [5–7, 9, 31]. Под действием актовегина улучшается транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях [5, 7, 9].

Фармакологический эффект актовегина изучался в целом ряде исследований. Было показано, что под действием актовегина улучшается поступление глюкозы в клетки, нормализуются окислительные процессы, что приводит к нормализации клеточного метаболизма и стабилизации клеточ-

ных мембран, особенно при патологических состояниях [7, 15, 18]. Проведенные исследования показали, что под действием актовегина активируется переносчик глюкозы (GluT), расположенный на клеточной мембране, что в конечном итоге приводит к усилению поступления глюкозы через гематоэнцефалический барьер и внутрь клеток [9, 25, 26]. Этот эффект актовегина является инсулиннезависимым [7, 9].

Было показано, что под действием входящих в состав актовегина олигосахаридов не только активируется транспорт глюкозы, но также происходит активация ферментов, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы в клетках. При этом улучшение окислительно-восстановительных процессов, и в частности увеличение образования макроэргов, под влиянием актовегина носит дозозависимый характер [7, 24]. В этой связи следует отметить, что при болезни Альцгеймера выявляется снижение активности фермента пируватдегидрогеназы. Это приводит к уменьшению превращения глюкозы через пируват в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). Сам по себе ацетил-КоА является тем субстратом, который включается в цитратный цикл и вместе с тем представляет собой мощный стимулятор аэробного обмена [5]. Кроме этого, ацетил-КоА необходим для образования ацетилхолина [5], содержание которого при болезни Альцгеймера значительно снижено [2, 3]. Фракция инозитол-олигосахаридов в актовегине обладает способностью стимулировать активность фермента пируватдегидрогеназы, что приводит к увеличению образования ацетил-КоА, который затем поступает в цитратный цикл и в цепь переноса электронов для аэробного обмена глюкозы [5]. В конечном итоге вырабатывается большее количество АТФ. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что под влиянием актовегина происходит увеличение кровотока в сером веществе головного мозга [5, 18]. Нейропротективный эффект актовегина при гипоксии под-

тверждается как экспериментальными, так и клиническими данными [5, 9].

Отмеченные особенности имеют важное практическое значение, поскольку снижение транспорта глюкозы в клетки и связанные с этим нарушения метаболизма и энергетического баланса в нейронах отмечаются при сосудистой деменции и при болезни Альцгеймера. При болезни Альцгеймера выявляется диффузное снижение церебрального метаболизма с некоторым акцентом в височных отделах на начальных стадиях заболевания, по мере прогрессирования патологического процесса присоединяется и снижение метаболизма в лобных отделах, особенно в префронтальных зонах [17]. Нарушения метаболизма в теменных отделах коры головного мозга, выявляемые уже на начальных стадиях болезни Альцгеймера, в первую очередь, связаны со снижением функциональной активности нейронов в этих зонах, а не с их гибелью или повреждением синапсов. Любопытно заметить, что выявляемое по данным однофотонной эмиссионной томографии снижение регионарного мозгового кровотока в области гиппокампа, передних и задних отделах поясной извилины и в передних отделах таламуса отмечается еще до развития клинической картины болезни Альцгеймера [18]. Снижается транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер [5]. Из-за снижения церебрального метаболизма глюкозы, обусловленного биохимическими изменениями в процессе гликолиза, цитратном цикле и в цепи переноса электронов, энергоемкие субстраты, прежде всего АТФ, образуются в недостаточном количестве [5].

Сходные метаболические изменения, несмотря на отличные от болезни Альцгеймера этиологические и патогенетические механизмы, выявляются и при сосудистой деменции [5]. Результатом сниженного поступления кислорода является накопление в тканях лактата, что ведет к повышению кислотности среды и последующему снижению активности ферментов.

Следует заметить, что в патогенезе болезни Альцгеймера в последнее время определенное значение придается сосудистым изменениям, однако клиническое значение этих изменений требует изучения [3]. Высказываются предположения о том, что цереброваскулярные нарушения имеются примерно у трети пациентов с болезнью Альцгеймера. В своем обзоре, посвященном сосудистым факторам риска при деменциях, R. Schmidt et al. отмечают, что имеется прямая связь между болезнью Альцгеймера и системным атеросклерозом [32]. При этом подчеркивается, что в настоящее время нельзя определить, является ли эта связь случайным следствием использования несовершенных диагностических критериев болезни Альцгеймера, либо она отражает особенности патогенеза этого заболевания, в определенной степени связанные с сосудистыми нарушениями.

Адекватное лечение артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста сопровождается снижением риска возникновения деменции, включая болезнь Альцгеймера [22, 23, 37], хотя с этим согласны и не все исследователи [35]. M. Kivipelto et al. [22] показали, что наличие артериальной гипертензии (особенно повышенного систолического артериального давления) и гиперхолестеринемии у лиц средней возрастной группы в последующем увеличивает у них риск возникновения болезни Альцгеймера.

Подтверждают значимость сосудистых нарушений в патогенезе болезни Альцгеймера и патоморфологические данные. Примерно у 40–50% больных с первоначально диагностированной болезнью Альцгеймера на аутопсии находят сочетанную, сосудистую и несосудистую (в частности, болезнь диффузных телец Леви) патологию [37]. Следует заметить, что сосудистые очаги выявляются у 20–40% пациентов с болезнью Альцгеймера [37]. Наличие легких альцгеймеровских изменений коры головного мозга, что само по себе до определенного момента не сопровождается грубым когнитивным дефектом, в случае воз-

никновения церебральных инфарктов в белом веществе полушарий головного мозга и базальных ганглиях может приводить к деменции. У больных с клинической картиной деменции, у которых имеются субкортикальные сосудистые очаги, плотность нейрофибриллярных клубочков может быть почти в два раза меньше, чем при “чистой” болезни Альцгеймера [37].

У больных с тяжелой ишемической болезнью сердца сенильные бляшки как основные патоморфологические проявления болезни Альцгеймера выявляются в большем количестве, чем в контрольной группе, а у пациентов с артериальной гипертензией отмечается увеличение не только числа сенильных бляшек, но и нейрофибриллярных клубочков [35]. M. Smith et al. [34] показали, что при болезни Альцгеймера наличие сопутствующих сосудистых изменений приводит к более значительному накоплению гиперфосфорилированного тау-протеина в СА1-области гиппокампа.

Рассматривая взаимосвязь болезни Альцгеймера и сосудистых изменений, следует учитывать и роль характерной для этого заболевания церебральной амилоидной ангиопатии. Она может приводить не только к лобарным кровоизлияниям, что хорошо известно, но также к поражению мелких церебральных – кортикальных и лептоменингеальных – сосудов с возникновением небольших завершенных и незавершенных инфарктов [35].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что различные сосудистые факторы риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и фибрилляцию предсердий, могут быть связаны с повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера [32, 35]. В частности, у больных с фибрилляцией предсердий почти в два раза выше риск возникновения этого заболевания. J. Blass et al. [13] высказывают предположение, что в основе каузальной связи между аритмиями и риском возникновения болезни Альцгеймера лежат нарушения, обусловленные феноменом реперфузии после кратковременного

падения мозгового кровотока при аритмиях и связанным с этим оксидантным стрессом.

Роль оксидантного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера с образованием продуктов перекисного окисления липидов в настоящее время больших сомнений не вызывает. Головной мозг обладает повышенной чувствительностью к оксидантному стрессу, что связано с высокой метаболической активностью, значительным количеством ненасыщенных жирных кислот, легко подверженных действию свободных радикалов, относительно низким по сравнению с другими органами уровнем антиоксидантов (витаминов А, Е, β-каротина в сыворотке крови; глутатионтрансферазы в цереброспинальной жидкости) [4, 30]. Исследование, проведенное C.J. Foy et al., показало, что у пациентов с деменцией сосудистого и первично-дегенеративного генеза имеется снижение ряда антиоксидантов, особенно витаминов А, С и Е, в сыворотке крови [16].

Увеличение образования свободных радикалов происходит и под воздействием внешних факторов. Рассматривая механизмы оксидантного стресса, K.N. Prasad et al. высказывают предположение о роли наследственно детерминированной патологии мембран митохондрий как одном из ключевых моментов этого процесса [30]. Оксидантный стресс может нарушать метаболизм белка предшественника β-амилоида, а отложение β-амилоида в стенках церебральных артерий и капилляров является одним из характерных проявлений болезни Альцгеймера и само по себе вследствие нейротоксичности может приводить к увеличению образования свободных радикалов.

Следует заметить, что сосудистые нарушения могут иметь патогенетическое значение не только при болезни Альцгеймера, но и при деменциях иного происхождения – при деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе и деменции при алкоголизме.

Таким образом, использование актовегина при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера имеет серьезные экспериментальные и клинические основания. Положительный эффект актовегина был продемонстрирован в целом ряде клинических исследований. Было отмечено улучшение выполнения нейропсихологических тестов у лиц пожилого и старческого возраста, что подтверждалось данными ЭЭГ, в том числе и при так называемых связанных с возрастом нарушениях памяти [31]. В исследовании, проведенном B. Saletu et al., было отмечено статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение мнестических функций, внимания и мышления [31]. Положительный эффект актовегина был выявлен уже через 2 нед после начала курса терапии. Авторы также отметили нормализацию электроэнцефалографических параметров. Кроме того, было показано, что под действием актовегина отмечается увеличение амплитуды вызванного когнитивного потенциала P300 [33]. Наиболее существенные положительные изменения были выявлены в теменных отведениях. Улучшение электрофизиологических изменений отмечается уже после однократного введения актовегина [31, 33].

Было проведено несколько клинических исследований по изучению эффективности актовегина при легкой и

умеренной деменции [8, 20, 21, 27, 28]. Эти двойные слепые плацебо-контролируемые и рандомизированные исследования соответствовали требованиям, предъявляемым к исследованиям по изучению препаратов ноотропного действия при деменции. Актовегин назначался как перорально [27], так и парентерально [8, 20, 21, 28].

Пероральный прием препарата является более предпочтительным при длительной терапии хронической сосудистой мозговой недостаточности [10]. Исследование, проведенное W. Oswald et al., показало, что после курса терапии актовегином (препарат назначался перорально по 2 таблетки 3 раза в день в течение 8 нед) у пациентов достоверно возросла скорость психических процессов [27]. В этом исследовании статистически значимых изменений памяти и активности в повседневной жизни отмечено не было.

Результаты использования актовегина в виде инфузий свидетельствуют об улучшении социальных функций, уменьшении выраженности аффективных расстройств, а также нарушениях внимания и мнестических функций [8, 20, 21]. Следует подчеркнуть, что эффективность препарата возрастает при увеличении длительности курса инфузионной терапии [21]. Улучшение отмечается как при сосудистой деменции, так и при болезни

Альцгеймера [27]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что парентеральный метод применения препарата приводит к более выраженному терапевтическому улучшению как с точки зрения скорости наступления эффекта, так и с точки зрения его выраженности [5]. Поэтому считается, что курс терапии актовегином предпочтительнее начинать с парентерального введения препарата, а затем переходить на его пероральный прием [5].

Побочные явления на фоне назначения актовегина не носят выраженного характера и могут проявляться в виде ощущения жара и усталости [10], а также головокружения, головной боли и неглубоких желудочно-кишечных расстройств [27, 31]. Препарат не влияет на системную гемодинамику [31].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют об эффективности актовегина при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, а также при связанных с возрастом нарушениях памяти. Положительный эффект препарата проявляется улучшением когнитивных функций, что подтверждается результатами электрофизиологических методов исследования. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru



АТМОСФЕРА
Atmosphere
Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).