

Международный опыт применения нейротрофической терапии при болезни Альцгеймера

Д. Молчанов*

Болезнь Альцгеймера (БА) – первичное дегенеративное заболевание головного мозга, возникающее обычно у лиц старше 50 лет и характеризующееся прогрессирующим снижением интеллекта, нарушением памяти и изменением личности. Первое описание клинической картины этой патологии сделал в 1907 г. Alois Alzheimer, но расшифровка причин её развития стала возможной лишь в конце XX века благодаря серии сложных иммунопатохимических и генетических исследований. Несмотря на определённые успехи в поиске эффективных средств фармакотерапии БА, это заболевание по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций в списке патологических состояний центральной нервной системы, приводящих к тяжёлой инвалидизации и социальной дезадаптации больных. Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни населения в развитых странах и связанный с этим рост заболеваемости БА, следует ожидать, что эта проблема сохранит свою актуальность в ближайшем будущем.

Программа III Национального конгресса неврологов, психиатров и наркологов Украины традиционно была насыщена докладами ведущих учёных по вопросам оказания помощи больным с нарушениями когнитивных функций, в т. ч. обусловленными процессами нейродегенерации. Предлагаем вниманию читателей обзор выступлений авторитетных европейских специалистов, признанных экспертами в сфере изучения возможностей профилактики и лечения болезни Альцгеймера.

Новыми экспериментальными и клиническими данными в отношении патогенеза БА и применения фармакологической нейропротекции у лиц с возрастными когнитивными нарушениями поделился в своём выступлении доктор медицинских наук Антон Альварес (EuroEspes Biomedical Research Center, Испания).

На сегодняшний день не найдено возможности радикально влиять на процесс прогрессирования сенильной нейродегенерации, проявляющийся клиникой БА, несмотря на заметные достижения в расшифровке механизмов формирования данной патологии. Поэтому в современной фармакотерапии БА поиск направлен на открытие новых средств, способных замедлять прогрессирования этого процесса. Потенциал профилактики и лечения БА сегодня связан с использованием терапевтических агентов, способных влиять на факторы риска развития заболевания, модифицировать его течение, а также уменьшать степень функционального дефицита. Знание основных биомаркеров БА позволяет адекватно оценивать клинический потенциал отдельных препаратов в экспериментах. Так, основным патоморфологическим

проявлением нейродегенерации при БА является отложение β -амилоида ($A\beta$) в сенильных бляшках. β -Амилоид образуется из белка предшественника амилоида, представляющий собой один из протеинов, входящих в состав клеточных мембран. В нормальных условиях белок предшественник амилоида метаболизируется до нескольких фрагментов, одним из которых является β -амилоид. Образование β -амилоида возможно в виде двух форм – $A\beta 40$ и $A\beta 42$, различающихся между собой по количеству аминокислотных остатков и весу. Более тяжёлая форма $A\beta 42$ быстро образует нерастворимый агрегат, в настоящее время этой форме амилоида придают особое значение. Образование и отложение β -амилоида, гиперфосфорилирование тау-протеина, накопление патологических протеинов, повышение активности окислительных ферментов в свою очередь приводят к гиперпродукции свободных радикалов. Тяжесть когнитивных нарушений при БА соответствует выраженности патоморфологических изменений – количеству сенильных бляшек, нейрофибриллярных отложений и утраченных синапсов. О степени замедления процесса отложения $A\beta$ под влиянием терапии исследователи судят путём измерения концентрации данного вещества в cerebrospinalной жидкости, а также с помощью метода позитронно-эмиссионной томографии. Гибель нейронов, сопровождающаяся атрофией определённых участков головного мозга, при БА также может быть оценена методами нейровизуализации. О метаболической активности структур ЦНС судят, изучая обмен глюкозы в нервной ткани. Оценка клинической эффективности средств фармакотерапии БА осуществляется по стандартизованным шкалам, позволяющим определить степень и темп снижения когнитивных функций, а также выраженность некогнитивной симптоматики на фоне лечения. При этом длительность наблюдения за больными для объективной оценки эффекта проводимой терапии должна составлять не менее 1–2 лет.

Отдельно хотелось бы остановиться на иммуно-трофических механизмах прогрессирования БА, один из которых связан со снижением содержания в организме инсулиноподобного фактора роста (IGF-I) и одновременным повышением уровня фактора некроза опухоли (TNF α). Инсулиноподобный фактор роста оказывает влияние на процессы нейропротекции, в то время как фактор некроза опухолей потенцирует процессы воспаления и нейротоксичности. Роль дисбаланса этих эндогенных веществ в патогенезе нейродегенерации подтверждена во множестве экспериментальных работ. Так, в исследовании Carro и соавт. (2002) показано, что периферическое введение инсулиноподобного фактора роста замедляет образование β -амилоида у грызунов, в то время как фактор некроза опухоли оказывает действие, противоположное эффектам IGF-I. В 2006 г. этим же коллективом исследователей доказано, что блокада IGF-I рецепторов в хориоидальном сплетении вызывает БА-подобную нейропатию у мышей. Повышение уровня TNF α на фоне снижения IGF-I в плазме крови при умеренных когнитивных расстройствах и БА показано в нашем исследовании (A. Alvarez и соавт., 2007). Таким образом, в настоящее время имеются экспериментальные предпосылки использования фармакологических агентов, способных устранять иммуно-трофический дисбаланс, с целью замедления процессов нейродегенерации при БА.

В этой связи большой интерес представляет применение Церебролизина – нейропротектора с

* Здоров'я України 2007 год.

доказанной клинической эффективностью. Церебролизин представляет собой уникальный пептидергический препарат с активностью, аналогичной действию естественных нейротрофических факторов. Нейротрофические свойства Церебролизина доказаны работами многих исследователей: S. Shimazu и соавт. (1992), T. Satou. и соавт. (1993), E. Masliah и соавт. (1999), M. Hartbauer и соавт. (2001), Y. Tatebayashi и соавт. (2003). К сегодняшнему дню также накоплена обширная доказательная база в отношении способности Церебролизина замедлять нейродегенерацию при БА. В работах Akaу и соавт. (1992) продемонстрирован его нейротрофический эффект на холинергические нейроны, которые особенно подвержены дегенерации при этой патологии. Albretch и соавт. в 1993 г. показали способность препарата повышать выживаемость нейронов в изолированной культуре, а также активировать ветвление дендритов. Способность Церебролизина замедлять нейродегенерацию и апоптоз, индуцированные β -амилоидом и липополисахаридами (LPS), была доказана в нашей экспериментальной работе A. Alvarez и соавт. (1999) и в следующем году показано, что Церебролизин подавляет индуцированную A β и LPS активацию микроглии. В 1999 г. Lombardi и соавт. продемонстрировали снижение выработки провоспалительного интерлейкина 1 α , вызванной липополисахаридной активацией микроглии на фоне введения Церебролизина.

В исследовании Rockenstein и соавт. (2002), проведенном на грызунах, показано, что введение Церебролизина достоверно уменьшает отложение патологического амилоида в ткани фронтальной коры головного мозга и сохраняет целостность синапсов по сравнению с плацебо. В более поздней работе (2006) этим же авторам удалось объяснить механизм, благодаря которому реализуется указанный эффект препарата. Длительное применение Церебролизина замедляет фосфорилирование белка предшественника амилоида (APP) в цепи созревания β -амилоида, тем самым прерывается патологический процесс, логическим завершением которого является потеря синаптических связей между нейронами серого вещества и накопление патологических протеинов. Кроме того, нами было показано, что Церебролизин обладает дозозависимой способностью к восстановлению иммунотрофического баланса нервной ткани за счёт нормализации уровней IGF-I и TNF β , роль которых в патогенезе БА была рассмотрена выше, при этом наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании доз 30 и 60 мл. Это свойство препарата также может изменять течение БА, приводя к замедлению её прогрессирования.

Таким образом, к доклиническим свидетельствам способности Церебролизина модифицировать течение БА можно отнести результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших его способность уменьшать отложение в нервной ткани амилоида, замедлять нейрональную дегенерацию и потерю синапсов, а также снижать микроглиальную активацию.

Сегодня также имеются убедительные клинические доказательства эффективности данного нейротрофического препарата при БА. В работах Baе и соавт. (2000), Moessler и соавт. (2000), Ruether и соавт. (2001), Rainer и соавт. (2002), Panisset и соавт. (2002), а также нашего авторского коллектива показана способность Церебролизина улучшать когнитивные функции, уменьшать выраженность некогнитивных симптомов, повышать активность повседневной жизни и глобального функционирования больных с возраст-зависимой деменцией. В этом году проведённое нами совместно с про-

фессором Мурешану (Румыния) исследование продемонстрировало феномен повышения индекса биоэлектрической активности мозга за счёт усиления мощности α и β ритма на фоне терапии Церебролизин, а также была показана прямая корреляционная связь между этим показателем и улучшением когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией при оценке умственных нарушений по шкале ADAScog.

Двойное слепое плацебо контролируемое исследование трёх дозирочных режимов Церебролизина у 279 пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести (A. Alvarez и соавт., 2006) продемонстрировало, что выраженность когнитивных нарушений, оцениваемых по шкале ADAScog, в наибольшей степени уменьшалась при использовании дозы 10 мл/сут на протяжении 12 нед терапии, в то время как дозировки 30 и 60 мл/сут при такой же длительности терапии существенно не влияли на когнитивную сферу больных.

Подобные терапевтические различия дозировок Церебролизина по степени влияния на когнитивные функции в пользу дозы 10 мл/сут даёт систематический обзор крупнейшей библиотеки доказательной базы данных – Cochrane Database (таблица).

При этом способность Церебролизина улучшать когнитивные функции сравнима, а в некоторых исследованиях превышает таковую ингибиторов холинэстеразы. При анализе способности Церебролизина повышать ежедневную активность пациентов отмечено, что сравнимый положительный эффект оказывали дозы 10 и 30 мл/сут. В то же время максимальное и достоверное уменьшение выраженности нейропсихиатрических симптомов отмечалось в группе больных, получавших дозу 60 мл/сут.

Резюмируя полученные в нашем исследовании данные, следует отметить, что положительный клинический эффект при БА присущ всему спектру терапевтических доз Церебролизина, однако выраженность этого эффекта различается по отношению к отдельным показателям нейрофункционального статуса больных. При анализе безопасности Церебролизина отмечено отсутствие достоверных различий между тремя терапевтическими группами (10, 30 и 60 мл/сут) и группой плацебо по частоте побочных эффектов, использованию вспомогательных препаратов и изменению лабораторных показателей.

Следует также отметить, что терапевтические преимущества Церебролизина сохранялись в течение 3 мес. после окончания курса лечения, подтверждая тем самым модифицирующий и стабилизирующий эффект Церебролизина на течение БА. Результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности и безопасности применения этого нейропротектора в лечении БА лёгкой и средней степени тяжести.

Анализ возможностей патогенетической фармакотерапии при БА продолжил профессор Дафин Мурешану (Department of Neurology University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Румыния).

Патологический процесс при БА являет собой особый вид нейродегенерации, характеризующий-

Таблица. Влияние различных доз Церебролизина и ингибиторов холинэстеразы на когнитивные функции пациентов БА, оцениваемые по шкале ADAScog

Препарат	Доза	Терапевтические различия (OR)
Церебролизин (2005)	10 мл	-4,1 (2,24)
	30 мл	-3,6 (1,84)
Галантамин (2002)	16 мг	-3,3 (2,25)
	32 мг	-4,0 (1,90)
Донепезил (2003)	5 мг	-2,0 (-----)
	10 мг	-2,9 (-----)
Ривастигмин (2000)	6–12 мг	-2,1 (-----)

ся прогрессивной потерей пресинаптических терминалей нейронов, которая начинается в гиппокампе и постепенно распространяется на большинство участков коры головного мозга. Именно потеря синаптических связей является морфологическим субстратом всего континуума когнитивных (от лёгкого мнестического дефицита до выраженной деменции) и моторных расстройств. Нейроморфологическому паттерну БА соответствует клинический паттерн, получивший название ретрогенеза, то есть обратного развития функций высшей нервной деятельности человека от состояния зрелости до статуса, характерного для раннего детства. Концепция ретрогенеза получила множество подтверждений. Так, картина метаболической активности головного мозга у больного в поздней стадии БА при проведении позитронно-эмиссионной томографии мало чем отличается от таковой у нормально развивающегося грудного ребёнка.

Фундаментальные причины нейродегенерации альцгеймеровского типа лежат в плоскости молекулярной химии нервной ткани.

Ключевым моментом патогенеза БА является генетически обусловленный дефект процессинга внутриклеточных протеинов, приводящий к образованию и накоплению в нейронах их нейротоксичных форм (β -амилоид, а именно $A\beta_{42}$). Многочисленные бляшки, состоящие из отложений патологического амилоида, вызывают дегенерацию нейронов и их отростков. Из дополнительных факторов, способствующих гибели нейронов, следует отметить свободнорадикальное окисление, эксайтотоксичность, хроническое воспаление, патологический апоптоз. Прогрессирующее уменьшение плотности нейронов и атрофия структур головного мозга до определённого момента времени компенсируется благодаря непрерывному процессу регенерации нервной ткани, составляющими которого являются нейротрофика, нейропластичность и нейропротекция. Нейротрофика определяет процессы пролиферации, миграции, дифференциации и выживания. Нейропластичность характеризуется постоянно протекающими процессами регенерации в случаях естественных либо патологических повреждений, в то время как нейропротекция включает разнообразные механизмы, направленные против факторов агрессии.

Целью современной фармакотерапии БА является потенцирование защитных и нейрорегенераторных механизмов с одновременным угнетени-

ем факторов, способствующих потере нейрональных связей.

Современные возможности лечения пациентов с БА включают три стратегии: симптоматическую, болезнь-модифицирующую и превентивную. Первая включает применение антихолинэстеразных средств, облегчающих передачу нервных импульсов в холинергических синапсах, а также модуляторов глутаматергической системы, без оказания влияния этой группой средств на течение болезни. Вторая заключается в назначении природных антиоксидантов (витамина Е, экстракта Гинкго билоба), активаторов эндогенных нейротрофических факторов, ингибиторов синтеза белка предшественника β -амилоида и других средств, влияющих на патогенез и прогрессирование деменции, большинство из которых находится в стадии экспериментального изучения. Профилактика деменции – ещё более сложное направление, связанное с коррекцией факторов риска и включающее лечение артериальной гипертензии, антигиперлипидемическую терапию (влияния на сосудистые причины прогрессирующей когнитивной дисфункции), применение противовоспалительных средств, заместительной гормональной терапии у женщин и др. Перспективные разработки ведутся в направлении синтеза универсальных молекул, сочетающих в себе все три стратегии лечения. Возможно, в ближайшем будущем будут созданы препараты, обладающие свойствами нескольких классов препаратов, например ингибиторов холинэстеразы, селективных ингибиторов моноаминоксидазы, агонистов M_2 рецепторов, антиоксидантов и нейропротекторов. Но пока этот потенциал не раскрыт, наиболее перспективным направлением терапии БА остаётся применение средств, обладающих нейротрофическими и нейропротективными свойствами. Однако результаты научного поиска в данном направлении также нельзя считать однозначными. На сегодня описано более 160 нейротрофических факторов и факторов роста с нейротрофическими свойствами, экспериментальным путём составлены профили их дефицита при различных нейродегенеративных заболеваниях. Известны также десятки цитопротекторов, которые, к сожалению, не подтвердили своей клинической эффективности при БА (A. Lise Labiche, C. James Grotta, 2004).

Совершенно очевидно, что прерывая лишь одну реакцию сложнейшего патохимического кас-

Информация о препарате

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательна – ежедневно). При острых со-

ЦЕРЕБРОЛИЗИН (ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.) Раствор для инъекций

стояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно.

При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейропедиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.



Церебролизин®

Основа эффективной терапии



Единственный препарат
с доказанной нейротрофической
активностью, аналогичной действию
естественных факторов роста
нейронов



ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ
Московское представительство
Москва, 3-й Самотечный пер., 3
Тел./факс: (495) 933-8702, 933-8715
info@ebewe.ru, www.ebewe.com

када этого заболевания, невозможно существенно замедлить процесс нейродегенерации и, соответственно, повлиять на клиническое течение деменции. Следовательно, выход снова следует искать в применении препаратов направленного действия, ярким представителем которых является Церебролизин – комбинация целого ряда нейротрофических и нейропротективных факторов природного происхождения (низкомолекулярных нейропептидов, фосфолипидов, нейротропных витаминов, эссенциальных микроэлементов).

Предпосылки к применению Церебролизина при деменции связаны с наличием у этого комплексного препарата специфических механизмов замедления процесса нейродегенерации. Ключевым моментом является способность Церебролизина ингибировать фосфорилирование белка предшественника патологического β -амилоида, подтверждённая в экспериментальных исследованиях.

На сегодняшний день доказательная база по клиническому применению Церебролизина как

болезнь-модифицирующего средства при БА включает результаты исследований, проведённых независимо друг от друга различными коллективами во многих странах мира (E. Ruether, 1994, 2001; M. Rainer, 1997; SY. Bae, 2000; S. Xiao, 2000; M. Panisset, 2000; A. Alvarez, 2003, 2006). Обнадеживающие данные шести завершённых клинических исследований, подтверждающих способность Церебролизина модифицировать течение БА, объединены в специальном обзоре Департамента здравоохранения США (U. S. Department of Health and Human Services), посвященном фармакологическому лечению деменции. Следует отметить, что этот официальный документ объективно отражает точку зрения экспертов авторитетной организации на перспективы применения современных нейропротекторов для профилактики и терапии деменции, а данные, касающиеся применения Церебролизина, демонстрируют возрастающий интерес исследователей и практиков к этому хорошо известному препарату.

Фармакотерапия хронического болевого синдрома неракового происхождения

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Хронический болевой синдром (ХБС) является компонентом клинической картины многих заболеваний, что предопределяет его высокую распространённость: только в США ХБС страдают приблизительно 86 млн. человек, а ежегодные социально-экономические потери, связанные с терапией ХБС и утратой трудоспособности, оцениваются в 90 млрд. долларов [1, 2]. Знание патофизиологических механизмов ХБС и более широкое использование при этом состоянии некоторых противоэпилептических препаратов (ПЭП) и антидепрессантов (АД) позволят оказывать больным более качественную медицинскую помощь [2].

Виды болевых синдромов

При проведении дифференциальной диагностики болевых синдромов неракового происхождения важно помнить о принципиальных отличиях острой и хронической боли. Острая боль эволюционно является защитным механизмом на экзо- или эндогенное повреждение и передаётся ноцицептивной системой. Хроническая боль чаще представляет собой неадекватно высокий, продолжительный и стойкий ответ на те или иные повреждающие факторы и может передаваться как ноцицептивно, так и существовать на основе патологической межнейронной циркуляции импульсов преимущественно на центральном уровне (нейропатическая боль). Исходя из этих представлений, при лечении ноцицептивной боли традиционно используют анальгетики или нестероидные

противовоспалительные средства (НПВС). Для терапии нейропатической боли применяют средства, воздействующие на систему нейротрансмиттеров (АД и ПЭП) [3].

Пациенты с нейропатическим болевым синдромом предъявляют жалобы на жгучие, колющие, стреляющие или ноющие боли, сопровождающиеся дрожью, парестезиями, чувством онемения. Характерна аллодиния – чувство боли, вызываемое нормальными, безболезненными стимулами. Боль обычно усиливается в ночное время или при физических нагрузках.

При установлении ХБС неракового происхождения необходимо определить, какая именно его разновидность (периферическая нейропатическая боль, центральная нейропатическая боль или боль, не связанная с нейропатией) имеется у пациента, что окажет влияние на терапевтическую тактику (табл. 1).

Таблица 1. Причины хронического болевого синдрома неракового происхождения [4]

Периферическая нейропатическая боль	Центральная нейропатическая боль	Боль, не связанная с нейропатией, или ненейропатическая (элементы нейропатической боли могут накладываться на основную симптоматику)
1. Комплексный местный болевой синдром 2. Нейропатия, вызванная ВИЧ 3. Идиопатическая периферическая нейропатия 4. Инфекция 5. Метаболические расстройства 6. Алкоголь, токсины 7. Диабетическая нейропатия 8. Дефицит нутриентов 9. Сдавление нерва 10. Фантомная боль в конечности 11. Постгерпетическая невралгия 12. Тригеминальная невралгия	1. Рассеянный склероз 2. Миелопатии 3. Болезнь Паркинсона 4. Постинсультная боль	1. Артрит 2. Остеоартрит 3. Хроническая поясничная боль 4. Хроническая шейная боль 5. Фибромиалгия 6. Посттравматическая боль