

Сучасні підходи до фармакотерапії вік-залежних порушень когнітивних функцій

Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Вивчення проблеми вік-залежних когнітивних функцій, у тому числі сенільних деменцій і, зокрема, хвороби Альцгеймера наразі являє собою одну з найбільш актуальних дослідницьких напрямів як у галузі геронтології, так і в неврології та психіатрії. Значні демографічні зміни в промислово розвинутих країнах протягом ХХ сторіччя призвели до дво-триразового зростання частки людей похилого віку, і значно більшому - осіб сенільного віку в популяції.

Україна за віковим складом населення є однією з найбільш «старих» країн не тільки СНД, а й Східної Європи в цілому. Частка осіб пенсійного віку в Україні складає 23–25 % всієї популяції, а згідно з прогнозом демографів, до 2025 р. цей показник перевищить 30 % [16]. Тому проблема своєчасної діагностики та ефективного лікування деменцій різного генезу для вітчизняної медицини становить особливу актуальність.

Згідно з сучасними уявленнями, сенільні деменції підрозділяються на нейродегенеративні (переважно хвороба Альцгеймера), судинні та змішані форми. Особливого значення, в медико-соціальному плані, останніми роками набула хвороба Альцгеймера (ХА).

Згідно з оцінкою експертів ВООЗ, поширення тяжкого ступеню слабоумства, що виникає в процесі розвитку ХА, серед осіб віком понад 65 років становить 10 %, а розрахований кумулятивний ризик виникнення тяжких форм слабоумства у осіб 85-річного віку досягає 50 %, причому загальна кількість таких хворих, відповідно до демографічних прогнозів, буде невпинно зростати [20, 21, 24]. ВООЗ розцінює ХА, як одну з провідних причин інвалідності і залежності у старих людей. Зокрема, в США близько 50 % осіб, які перебувають у геріатричних установах, страждають на цю хворобу і споріднені форми патології, що призводять до того або іншого ступеню слабоумства [24].

У світі в 2000 р. налічувалося 12 млн. хворих на ХА, а до 2050 р., згідно з різними прогнозами, є можливим їх збільшення до 100 млн., що відповідає рівню епідемії [21].

У рамках скринінгового дослідження розповсюдженості деменції у осіб віком понад 60 років, у вітчизняній популяції (м. Київ) виявлено, що частота виявів деменції у даної категорії осіб становить 10,4 % [4], тобто приблизно відповідає аналогічним показникам у розвинутих країнах.

Згідно з патоморфологічними даними, ХА скла-

дає 65-82 % всіх випадків деменції. Тому розробка принципів та засобів фармакотерапії даної патології набуває особливого значення.

Нині загально прийнятною є думка, згідно з якою реальні успіхи в боротьбі з ХА (як і з деменціями в цілому) є можливими тільки у разі застосування терапевтичного лікування на максимально ранній стадії захворювання, а ще імовірніше - за можливості реалізації фармакопрофілактичного підходу. Саме це, своєю чергою, зі всією гостротою ставить питання щодо об'єкту терапевтичного втручання.

Як відомо, процес природного, «фізіологічного» старіння характеризується цілим комплексом морфологічних, функціональних, нейрохімічних, молекулярно-біологічних зсувів у головному мозку, які визначають вікове погіршення діяльності ЦНС [19]. Одним з найбільш характерних вік-залежних феноменів є послаблення когнітивних функцій, зазвичай, помірно виражене і таке, що не має характеру динамічного, прогресуючого процесу.

У той самий час, у певної частини людей похилого і старечого віку розвиваються більш виражені когнітивні розлади, що носять характер прогресивної множинної когнітивної недостатності і які відображають гетерогенність когнітивних зсувів з віком. Такий ступінь когнітивних розладів отримав назву «м'якого когнітивного зниження (mild cognitive impairments)» [4, 9, 17, 22, 25].

Сучасна дослідницька концепція м'якого когнітивного зниження (МКЗ) народилася з необхідності ідентифікувати категорію пацієнтів з таким погіршенням когнітивних функцій, яке являє собою проміжну стадію між віковою нормою і деменцією, і має підвищений ризик розвитку деменції протягом 3–5 -річного періоду [9].

В цілому, даний синдром описується як стан з легкими ознаками погіршення пам'яті і/або загальним когнітивним зниженням за відсутності даних про наявність синдрому деменції. Вперше діагноз синдрому МКЗ був запропонований для позначення додементних стадій ХА. Ряд дослідників описують синдром МКЗ як захворювання, що спостерігається в гомогенній популяції індивідуумів у ранній, продромальній стадії ХА. Інші - розглядають його як гетерогенний синдром, що являє собою ранню або транзиторну стадію різних форм деменції [4]. При цьому, виділяють амнестичний і неамнестичний субтипи синдрому МКЗ, залежно від домінування в клінічній картині порушень пам'яті, або ж інших когнітивних функцій (увага, концентрація тощо).

У 1999 р. було запропоновано діагностичні критерії синдрому МКЗ, з акцентом на послаблення саме когнітивних функцій [28]:

- 1) зниження пам'яті, як зі слів самого пацієнта, так і на думку його близького оточення (родичі або співробітники);
- 2) низькі показники мнестичних функцій за даними нейропсихологічного тестування (зниження результатів відповідних тестів не менше, ніж на 1,5 стандартних відхилення від середньостатистичної вікової норми);
- 3) збереженість когнітивних функцій в цілому;
- 4) відсутність обмежень у повсякденному житті;
- 5) відсутність деменції (результат тестування згідно з короткою шкалою психічного статусу – Mini Mental Scale) становить більше 24 балів;
- 6) оцінка за клінічною рейтинговою шкалою деменції (Clinical Dementia Rating. Scale) становить 0,5 бала.

Подальші спостереження засвідчили, що пацієнти, які відповідають вище наведеним діагностичним критеріям, дійсно мають підвищений ризик розвитку ХА. Проте ХА не є неминучою для осіб з синдромом МКЗ. Так, у частини з них розвиваються інші нозологічні форми деменцій, а в ряді випадків симптоматика залишається стабільною протягом багатьох років [4, 17].

Сучасні дослідження вказують на те, що когнітивні порушення, які виходять за межі вікової норми, але не досягають ступеню деменції, відмічаються у 11–17 % людей похилого віку, а у віці понад 70 років - вже у 30–35 % [4, 23]. При цьому, ризик розвитку синдрому МКЗ у віці понад 65 років, протягом 1 року становить 5 %, а за 4 роки спостережень - 19 %. На відміну від вік-залежної когнітивної дисфункції МКЗ – прогресуючий стан, що зазвичай трансформується в деменцію. Ризик подібної трансформації складає 10–15 % випадків на рік [17]. Таким чином, своєчасна діагностика вік-залежної когнітивної дисфункції і синдрому МКЗ, так само як і розробка методів терапії цих станів, уявляється вельми важливою, оскільки дає змогу поліпшити соціальну та побутову адаптацію ще недементних, соціально активних людей, та відстрочити виникнення деменції при синдромі МКЗ [14, 17].

Проблема адекватної діагностики синдрому МКЗ та відмежування його від природного вікового послаблення когнітивних функцій наразі інтенсивно розробляється [4, 9, 11, 17, 23, 26, 28]. Нині є відсутніми надійні та специфічні біохімічні або нейроінтраскопічні діагностичні маркери ХА на її доклінічній стадії [9]. Тому найбільш реальними є спроби використати з даною метою різні нейропсихологічні методи, зокрема оцінки когнітивного дефіциту за шкалою GDS (Global Deterioration Scale) та за шкалою CDR (Clinical Dementia Rating) сумісно з ретельним аналізом клінічної картини. Особливо важ-

ливим диференціально-діагностичним критерієм МКЗ є прогресивність когнітивних розладів [17].

На перший план у клінічній картині синдрому МКЗ у переважній більшості випадків виходять саме мнестичні порушення, а також зниження рівня уваги, вповільнення темпу психічних процесів. Зазначений синдром є вельми поліморфним з клінічної точки зору. Найчастіше на перший план як у спектрі скарг, так і при клінічному нейропсихологічному тестуванні виходять порушення пам'яті. Саме такі особи є пацієнтами з «доклінічною» ХА [17]. Для судинної мозкової недостатності та захворювань з переважним ураженням базальних гангліїв більш характерними є інтелектуальна інертність, брадифренія та зниження концентрації уваги. Когнітивні порушення при синдромі МКЗ, зазвичай, суміщаються з іншими психічними розладами (емоційними, поведінковими) і неврологічними симптомами.

Посмертні дослідження головного мозку свідчать про наявність гіпокампальної або медіальної темпоральної атрофії в 65 % осіб, які страждали на синдром МКЗ, і в більшості випадків типові патоморфологічні ознаки ХА підтверджено при автопсії. Також було показано, що при синдромі МКЗ відбуваються значні зміни метаболізму в серединній ділянці скроневої долі, які виявляються за допомогою позитронно-емісійної томографії, і можуть свідчити про доцільність застосування нейрометаболического підходу в лікуванні зазначеного синдрому.

Таким чином, застосування адекватної фармако-терапевтичної стратегії при МКЗ може виявитися значно ефективнішим, ніж при вже маніфестованій клінічній картині ХА.

Донині, з метою лікування синдрому МКЗ, застосовувалися як засоби специфічної терапії ХА, так і препарати нейрометаболического типу дії.

Такі засоби, як інгібітори ацетилхолінерастери та антагоністи NMDA-рецепторів, які довели свою ефективність при лікуванні клінічно виражених форм ХА, на жаль, не виявили переконливих ознак позитивної дії. При синдромі МКЗ [4], і, до того ж, володіють низкою небажаних побічних ефектів, що обмежує їх широке застосування при даній формі патології. Тому, натеper, більш прийнятним і безпечним є використання, із зазначеною метою, препаратів нейрометаболического типу дії – ноотропних (при переважанні когнітивних розладів) та вазотропних (при домінуванні ознак судинної недостатності) засобів.

Одним з найбільш популярних шляхів реалізації зазначеної стратегії є застосування ноотропних засобів.

Як відомо, провідними ефектами ноотропів є вплив саме на інтелектуально-мнестичні функції та церебропротекторна дія. Якщо когнітивні ефекти ноотропів давно і добре відомі та їм, передусім,

ці препарати зобов'язані своєю популярністю, то їх реальний нейропротекторний потенціал став предметом дослідження порівняно недавно. Однак саме із здійсненням спрямованої нейропротекції, тобто захисту головного мозку як за умов патології, так і при впливі хронічного стресу або розвитку вікових змін, пов'язані подальші перспективи ноотропів у медичній практиці [6-8, 27, 29]. Тому нині ноотропи є єдиною групою нейротропних засобів, що з успіхом застосовуються як з метою фармакотерапії, так і фармакопрофілактики.

Разом з тим, стратегію лікування синдрому МКЗ можливо цілком обґрунтовано розглядати не лише як фармакотерапевтичну, а й, значною мірою, фармакопрофілактичну, що спрямована на попередження трансформації вікових порушень когнітивних функцій у деменцію.

Застосування ноотропів при синдромі МКЗ та деменції різного генезу, хоча й має досить давню історію, наразі не призвело до суттєвого прориву в лікуванні зазначених форм патології. Передусім, це пов'язано із недостатньою потужністю нейрометаболічних і нейромедіаторних ефектів цих засобів і, зокрема, найбільш вживаного з них - пірацетаму, а також наявністю у нього низки побічних ефектів (збудження, безсоння, головний біль, зниження порогу судомної готовності, загострення нападів стенокардії тощо), особливо в похилому і старечому віці, та у разі застосування високих доз. У зв'язку з цим, заслуговує на увагу можливість застосування при МКЗ та деменціях нового препарату з групи ноотропів – Ентропу (фенотропілу), який нині розглядається як принципово новий етап фармакології ноотропів, що розкриває нові, раніше невідомі можливості цих лікарських засобів.

Ентроп (фенотропіл) має певну спорідненість хімічної структури із пірацетамом, але відрізняється від нього наявністю фенільного радикалу, що зумовлює суттєві розбіжності в спектрах фармакологічної дії цих засобів. З хімічної точки зору, Ентроп (фенотропіл) є аналогом пірацетаму із включенням в молекулу пірацетама ГАМК-похідного препарату Ноофена (гідрохлорид бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти).

Найбільш суттєвими перевагами Ентропу не тільки порівняно з пірацетамом, але й із значною більшістю інших засобів даної групи є:

- 1) потужність антиамнестичного ефекту;
- 2) потужність антигіпоксичної дії (базова складова фармакологічної нейропротекції);
- 3) потужність антиастенічної дії;
- 4) наявність сукупної тимостабілізуючої та психостимулювальної дії (унікальна властивість Ентропу);
- 5) наявність протисудомного ефекту (не властивого ноотропам як класу лікарських засобів);
- 6) наявність вегетостабілізуючої дії;

7) наявність анксиолітичної дії;

8) наявність адаптогенних властивостей (підвищення стійкості організму до гіпоксії, фізичних і емоційних перевантажень);

9) активація мозкового кровообігу [1, 3, 5, 15].

Зокрема, за потужністю антиамнестичної дії, фенотропіл значно (у 12,5-40 разів) переважає пірацетам [2]. Це пов'язано із оптимальною збалансованістю клітинних (підвищення рівня АТФ, активація аденілатциклази, зниження активності Na^+ - K^+ -АТФ-ази, підвищення синтезу ядерної РНК у мозку) і системних механізмів його дії, пов'язаних із наявністю модулюючого впливу на нейромедіаторний дисбаланс, що виникає в мозку при старінні, і є основою подальшого розвитку когнітивних порушень.

У клінічній практиці фенотропіл виявився ефективним інструментом лікування когнітивних порушень при різних формах цереброваскулярної патології (реабілітаційний період ішемічного інсульту, дисциркуляторна енцефалопатія) [10, 12, 13, 18]. Під впливом курсового лікування (100 мг/добу протягом 30 днів) фенотропіл значно поліпшував відновлення пам'яті, уваги, концентрації на тлі стабілізації параметрів ЕЕГ.

Разом з тим, застосування Ентропу при ХА та синдромі МКЗ має стати одним з провідних напрямів розробки нових схем лікування зазначених форм патології.

В цілому, Ентроп нині розглядається як принципово новий ноотропний засіб із клініко-фармакологічними властивостями, притаманними як даній групі препаратів, так і іншим нейро- і психотропним засобам, що дає змогу розглядати його як нейротропний препарат нового типу з комплексною, мультимодальною дією на ЦНС.

Необхідно також відмітити високий ступінь безпеки Ентропу. Незначно виражені побічні ефекти (психомоторне збудження, порушення засинання, гіперемія шкіри) легко усуваються прийомом препарату тільки в першій половині дня, або відповідною корекцією дози.

Як видно, спектр побічних дій Ентропу значно вужчий, ніж у пірацетама, незважаючи на значно потужнішу дію Ентропу. При цьому, терапевтична добова доза Ентропу значно нижча, ніж у пірацетама, і складає 50-300 мг (можливість прийому 1-2 рази на добу, тобто прийом добової дози 50-100 мг може здійснюватися 1 раз на добу – вранці, а при вищій добовій дозі рекомендовано розділити її на 2 прийоми – вранці та вдень), максимальна добова доза становить 750 мг. Його призначення при ранніх формах вік-залежних когнітивних порушень може сприяти поліпшенню їх фармакотерапії та фармакопрофілактики.

На завершення, слід ще раз підкреслити, що стратегія ефективної корекції зазначених станів може

бути успішною лише при впровадженні комплексної терапії, яка включає, окрім ноотропів, відповідні препарати – холіноміметики, вазотропи, нейропептиди, симптоматичну психотропну терапію (антидепресанти, нейролептики, анксиолітики) тощо. Першочергове значення при цьому має адекватна та максимально рання діагностика початкових форм когнітивних порушень у осіб похилого і старечого віку, що дає змогу забезпечити своєчасне лікування, яке і може бути найефективнішим. Нові ноотропні засоби мають всі підстави зайняти чільне місце в боротьбі з деменцією - «хворобою ХХІ сторіччя».

1. Ахапкина В.И. // *Рос. мед. журн.* – 2005. – №3. – С. 40–43.
2. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. // *XI Рос. Нац. Конгр. «Человек и лекарство» (19 – 23 апреля 2004 г.): Тез. докл.* – М., 2004. – С. 70.
3. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. // *Международ. неврол. журн.* – 2006. – №5. – С. 90–96.
4. Бачинская Н.Ю. // *Журн. АМН України.* – 2004. – Т.10, №3. – С. 555–562.5.
5. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. // *Качеств. клин. практика.* – 2005. – №3. – С. 16–22.
6. Бурчинський С.Г. // *Вісн. фармакол. та фармацевції.* – 2003. – №5. – С. 18–21.
7. Бурчинский С.Г. // *Международ. неврол. журн.* – 2006. – №4. – С. 153–158.
8. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // *Эксп. клин. фармакол.* – 1998. – №4. – С. 3–9.
9. Гаврилова С.И. *Фармакотерапия болезни Альцгеймера.* – М.: Пульс, 2003. – 320 с.
10. Густов А.А., Смирнов А.А., Коршунова Ю.А. и др. // *Журн. неврол. психиат.* – 2006. – №3. – С. 52–53.
11. Захаров В.В., Яхно Н.Н. // *Рус. мед. журн.* – 2004. – №10. – С. 573–576.
12. Захаров В.В. // *Рус. мед. журн.* – 2005. – Т.13, №22. – С. 24–29.
13. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. и др. // *Рус. мед. журн.* – 2006. – Т.14, №2. – С. 36–40.
14. Маньковский М.Б., Бачинська Н.Ю., Демченко О.В. та ін. // *Акт. пробл. когнітивних порушень при старінні.* – *Мат. наук.–практ. семінару (Київ, 20–21 квітня 2006 р.)* – Київ, 2006. – С. 52–73.
15. *Отчет об исследовании токсикологических параметров и специфической фармакологической активности лекарственного средства «Фенотропил» – капсулы по 0,1 г (ООО «ОЛФА» и АТ «Олайн-фарм»)* – Днепропетровск: ДГМА – 2004. – 94 с.
16. Пирожков С.И., Сафарова Г.Л. // *Успехи геронтол.* – 2000. – №4. – С. 14–21.
17. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. // *Журн. невропатол. психиат.* – 2006 – Т. 106, №11. – С. 33–38.
18. Савченко А.Ю., Захарова Н.С., Степанов И.Н. // *Журн. неврол. психиат.* – 2005. – №12. – С. 22–26.

19. *Старение мозга /Под ред. В.В.Фролькиса.* – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
20. Степаненко Л.В., Влох І.Й., Закаль Ю.П. // *Мед и соц. помощь пожилым людям с психическими расстройствами в Украине.* – К., 2003. – С. 36–46.
21. *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics.* – N.Y. e.a.: *Jonh Willey & Sons*, 2001. – 852 p.
22. *Davis H.S., Rockwood K.* // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* – 2004. – V.19. – P. 313–319.
23. *DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L et al.* // *J. Amer. Geriatr. Soc* – 2000. – V.48. – P. 775–782.
24. *Kaplan H.I., Sadock B.J. Pocket handbook of clinical psychiatry.* – Baltimore: *Williams & Wilkins*, 1998. – 420 p.
25. *Levy R.* // *Int. Psychogeriatr.* – 1994. – V.6. – P. 63–68.
26. *Morris J.C.* // *Neurology.* – 1993. – V.43. – P. 2412–2413.
27. *Neurochemical and Psychopharmacological Approaches to Cognitive Enhancers.* – Kyoto, 1995. – 268 p.
28. *Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al.* // *Arch. Neurol.* – 1999. – V.56. – P. 303–308.
29. *Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Textbook of Psychopharmacology.* – Washington: *Amer. Psychiat. Ass.*, 1998. – 732 p.

С. Г. Бурчинский

Современные подходы к фармакотерапии возраст-зависимых нарушений когнитивных функций

В статье рассмотрены проблемы, связанные с определением понятия «синдром мягкого когнитивного снижения» в пожилом и старческом возрасте, его клиникой, диагностикой и лечением. Особое внимание уделено оценке возможностей ноотропных средств как инструментов фармакотерапии и фармакопрофилактики данного синдрома. Подробно проанализированы механизмы действия и обоснована целесообразность применения при синдроме «мягкого когнитивного снижения» нового препарата Энтроп (фенотропил).

S. G. Burchinsky

Modern approaches to pharmacotherapy of age-dependent disturbances of cognitive functions

In the present paper a problems concerning definition of «syndrome of mild cognitive decline» in elderly and senile age, it clinics, diagnostics and treatment have been looked. A main attention paid to evaluation of possibilities of nootropic drugs as an instruments of pharmacotherapy and pharmacoprophylaxis of this syndrome. Mechanisms of action of new drug Entrop (phenotropil) have been analyzed in details and expediency of use of this drug in treatment of above mentioned syndrome has been grounded.