

Л.Г. ТУРБИНА
МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского

Патогенетические механизмы когнитивных нарушений и способы их коррекции

Когнитивные нарушения (КН) – часто встречающееся, ассоциированное с возрастом расстройство, которое может сопровождать, практически любое повреждение головного мозга и, в конечном итоге, приводит к деменции.

Различают первичные и вторичные (симптоматические) деменции (2, 3, 4). Первичные когнитивные расстройства встречаются в 90% случаев всех когнитивных нарушений, и только 10% составляют симптоматические формы. Причиной первичных деменций в 50% случаев являются дегенеративные заболевания нервной системы, такие как: болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона; в 30% – сосудистые заболевания нервной системы, в 20% случаев (по некоторым данным в 30%) – смешанные формы. Симптоматические деменции могут развиваться вследствие: сердечно-сосудистых заболеваний, злоупотребления алкоголем, дисметаболических расстройств и дефицита витаминов, дизрегуляторной (нормотензивной,

сообщающейся) гидроцефалии, хронической субдуральной гематомы, менингиомы, энцефалита, рассеянного склероза, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, злоупотребления лекарственными средствами, наркомании (3, 4).

Морфологической основой развития когнитивных расстройств является дегенерация (первичная при дегенеративных заболеваниях нервной системы, вторичная – при сосудистых, метаболических, токсических и других заболеваниях) нейронов гиппокампа, коры больших полушарий, подкорковых структур, обеспечивающих оптимальный уровень активации коры головного мозга. Когнитивные функции формируются на основе совместной (интегративной) деятельности функциональных систем головного мозга в процессе развития человека. Устойчивость связей функциональных систем обеспечивается оптимальным уровнем нейротрансмиттерной активности. Установлено, что познавательная деятельность человека сопряжена с активацией глутаматергической,

холинергической, норадреналинергической, дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиттерных систем.

Глутамат – один из возбуждающих нейротрансмиттеров нервной системы. Его взаимодействие с рецепторами постсинаптической мембраны приводит к открытию кальциевых каналов и поступлению ионов кальция и натрия в клетку, что инициирует каскад внутриклеточных процессов и может привести к гибели клетки. В физиологических условиях активация одного из подтипов глутаматных рецепторов – NMDA-рецепторов необходима в таких процессах, как обучение, память, двигательная активность. С другой стороны, избыточная и длительная активация глутаматных систем может приводить к апоптозу клеток (1, 5).

Патологические изменения глутаматергической системы характерны для дегенеративных заболеваний нервной системы, ишемических, дисметаболических, токсических и других поражений. Кроме того, такие процессы также отмечаются и при физиологическом старении. В развитии глутаматергической активации важную роль играет не только абсолютная избыточность глутамата, но и чувствительность рецепторов к медиатору. Так, при некоторых дегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера) под воздействием бета-амилоида повышается чувствительность NMDA-рецепторов к физиологи-

Для коррекции КН различного происхождения используется глутаматергический антагонист – мемантин (Акатинол®). Акатинол® – неконкурентный низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов (1, 5, 6). Эффективность препарата зависит от дозы и длительности его применения. При однократном приеме Акатинола пик его концентрации в головном мозге достигается через 60 минут, период полувыведения – около 100 часов.

Таблица 1. Характеристика основных медиаторных систем головного мозга

| Медиатор | Нейрональные структуры | Физиологическая роль | Симптомы недостаточности |
|--------------|--|---|--|
| Глутамат | Кора полушарий головного мозга, гиппокамп, ствол мозга, мозжечок, спинной мозг | Является основным возбуждающим нейротрансмиттером головного и спинного мозга млекопитающих. Участвует в механизме нейропластичности | Резкое снижение активности всех отделов головного и спинного мозга |
| Дофамин | Компактная часть черной субстанции, вентральная зона покрышки | Активность, переключение программ, нахождение следов памяти | Инертность, брадифрения, нарушение воспроизведения |
| Ацетил-холин | Базальное ядро Мейнерта, ядра моста | Устойчивость внимания, долговременная память | Нарушение запоминания, отвлекаемость, импульсивность |
| Норадреналин | Голубое пятно | Концентрация внимания, запоминание эмоционально окрашенной информации | Уменьшение умственной работоспособности, нарушение памяти |
| Серотонин | Дорзальное ядро шва | Положительное эмоциональное подкрепление при достижении положительных результатов деятельности | Снижение фона настроения |

Таблица 2. Классификация когнитивных нарушений по тяжести (Н.Н. Яхно, 2006)

| Легкие КН | Умеренные КН | Тяжелые КН (деменция) |
|--|---|--|
| Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем, которое формально находится в пределах среднестатистической возрастной нормы, отражается в жалобах больного, не обращает на себя внимание окружающих. Не вызывает затруднений в повседневной жизни. | Снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы. Отражается в жалобах индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности. | Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате независимости и самостоятельности. |

ческим концентрациям глутамата в клетках парагиппокампальной извилины, в которых и происходят основные морфологические изменения.

Развитие КН связывают также с недостаточностью холинергической нейромедиации (3). При дегенеративных заболеваниях с КН отмечается значительная утрата холинергических нейронов в областях мозга, связанных с познавательной деятельностью, поведенческими и эмоциональными реакциями – неокортексе и гиппокампе. Исследования, проведенные с использованием позитронно-эмиссионной томографии, показали, что у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (при отсутствии деменции) имеется снижение холинергической активности и метаболизма глюкозы в гиппокампальной извилине, а при болезни Альцгеймера – дополнительно в теменных и височных отделах коры головного мозга. Предполагается, что значительный холинер-

гический дефицит развивается на более поздних стадиях патологического процесса, тогда как менее тяжелые нарушения в основном обусловлены дофаминергической, серотонин- и норадреналинергической недостаточностью. В частности, дегенерация дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции при старении может приводить к дисфункции корковых отделов проекционных путей в лимбической системе и фронтальной коре, что вызывает функциональную недостаточность указанных корковых зон. Клинически дофаминергическая недостаточность проявляется снижением психической активности и концентрации внимания, замедлением мышления и ухудшением оперативной памяти (3).

Источником норадреналинергической трансмиссии является голубое пятно ствола, аксоны которого имеют проекции во всех отделах коры головного мозга. Не-

смотря на то что возрастная дегенерация нейронов голубого пятна не установлена, его активность у лиц пожилого возраста значительно снижена. Поскольку нора-

Суммарный эффект Акатинола связывают с модулирующим действием препарата не только на глутаматергическую систему, но и на дофамин- и холинергические системы головного мозга, что подтверждено результатами изучения концентрации дофамина в префронтальной коре при длительном его применении. В экспериментальных условиях на модели церебральной ишемии доказан нейропротективный эффект Акатинола.

дреналинергическая нейротрансмиссия оказывает регулирующее влияние на анализ поступающей в головной мозг сенсорной инфор-



С учетом широкого спектра терапевтического действия Акатинола препарат показан для патогенетического лечения больных с КН различного происхождения и различной степени тяжести. Начинать лечение Акатинолом следует с дозы 5 мг/сут. утром, во время еды. Титрование дозы до эффективной проводится по показаниям на 5 мг в неделю (максимальная суточная доза 30 мг). Во избежание нарушения ночного сна (препарат обладает легким психостимулирующим действием), суточную дозу препарата следует принимать до 17 часов.

мации, то и снижение активности этой системы приводит к затруднению анализа и консолидации следа памяти (см. таблицу 1).

Диагностика когнитивных нарушений проводится на основе жалоб больного (или его родственников) и результатов нейропсихологического обследования.

Если установлено наличие когнитивных нарушений, вне зависимости от его тяжести необходимо провести полное клиническое обследование пациента с целью выявления возможных причин. Кроме того, ведение таких пациентов должно предусматривать как можно более раннее начало патогенетической и симптоматической терапии когнитивного дефекта и сопутствующих заболеваний.


Фармакотерапия КН во многом определяется их тяжестью. При легких и умеренных когнитивных нарушениях возрастного и/или сосудистого характера применяются препараты, влияющие на дофаминергические и норадреналинергические системы (пирибедил – Проноран – агонист D2/D3 дофаминовых рецепторов и антагонист пресинаптических α -2 адренорецепторов, усиливающих норадренергическую передачу). Многочисленные клинические исследования пирибедила пока-

зали его эффективность при легких КН.

При выраженных КН (деменциях) применяются ингибиторы холинэстераз, увеличивающие концентрацию ацетилхолина в синаптической щели, что приводит к активации холинергических систем головного мозга. В клинической практике применяются следующие препараты данной группы: донепезил, ривастигмин, галантамин и другие. Особенностью действия антихолинэстеразных препаратов является различная степень влияния на холинергические системы головного мозга и периферической нервной системы. Так, галантамин (Реминил) селективно блокирует ацетилхолинэстеразу ЦНС, модулирует активность пресинаптических никотиновых холинорецепторов, но не влияет на бутирилхолинэстеразу в периферической нервной системе и, следовательно, не вызывает отрицательных периферических эффектов.

Кроме того, для коррекции КН различного происхождения используется глутаматергический антагонист – мемантин (Акатинол®). Акатинол® – неконкурентный низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов (1, 5, 6). Эффективность препарата зависит от дозы и длительности его применения. При однократном приеме

Акатинола пик его концентрации в головном мозге достигается через 60 минут, период полувыведения – около 100 часов. Длительный период полувыведения позволяет предположить возможность развития эффекта накопления при пролонгированном приеме. Суммарный эффект Акатинола связывают с модулирующим действием препарата не только на глутаматергическую систему, но и на дофамин- и холинергические системы головного мозга, что подтверждено результатами изучения концентрации дофамина в префронтальной коре при длительном его применении. В экспериментальных условиях на модели церебральной ишемии доказан нейропротективный эффект Акатинола. Предполагается, что Акатинол® оказывает стимулирующее действие на синтез некоторых нейротрофических факторов.

С учетом широкого спектра терапевтического действия Акатинола препарат показан для патогенетического лечения больных с КН различного происхождения и различной степени тяжести. Начинать лечение Акатинолом следует с дозы 5 мг/сут. утром, во время еды. Титрование дозы до эффективной проводится по показаниям на 5 мг в неделю (максимальная суточная доза 30 мг). Во избежание нарушения ночного сна (препарат обладает легким психостимулирующим действием), суточную дозу препарата следует принимать до 17 часов. Длительность приема определяется конкретной клинической ситуацией. В случае развития КН на фоне церебрального ишемического эпизода длительность приема Акатинола может составить от 1,5 до 6 месяцев, при дегенеративных заболеваниях с КН (деменция альцгеймеровского типа и др.) – годы. 

Литература

1. Дамулин И.В. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA - рецепторов Акатинол Мемантин // Рус. Мед. журнал. 2001; 9 (25): 1178-82.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М.: 2002; с. 85.
3. Захаров В.В. Патогенетические механизмы и фармакотерапия когнитивных нарушений. М.: 2008; с. 11.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушение памяти. М.: Гэстар-мед. 2003; с. 160.
5. Kornhuber J, Wiltfang J. The role glutamate in dementia // J Neural Transm. 1998; 53 (suppl): 277-287.
6. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial // Arzneimittel-Forschung. 1991; 41: 773-780.




Эффективен при болезни Альцгеймера
и других типах деменции

Радость  жизни

АКАТИНОЛ. Продли меня



АКАТИНОЛ®

-  **Значительное улучшение когнитивных функций**
-  **Нейропротективный эффект**
-  **Хорошая переносимость при длительном применении**



Представительство фирмы
«Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА» в России
www.merz.ru
Тел.: (495) 660-76-95

Reg. удостоверение П № 014961/01
от 28.03.2008