

Симпозиум

“Актуальные вопросы ведения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями”

(Москва, 9 февраля 2017 г.)

9–11 февраля 2017 г. в Москве состоялась 13-я междисциплинарная конференция “Вейновские чтения”. В рамках этого крупного научно-практического форума, традиционно привлекающего большое число участников из всех уголков нашей страны, 9 февраля был организован симпозиум “Актуальные вопросы ведения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями”. В фокусе внимания были два наиболее распространенных нейродегенеративных заболевания, представляющие серьезный вызов для современного общества, – болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Первый доклад “Общие подходы к лечению болезни Паркинсона” представил президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, зам. директора по научной работе Научного центра неврологии, член-корреспондент РАН С.Н. Иллариошкин. Подчеркнув сложную, многокомпонентную динамику нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона (БП), докладчик сформулировал основные причины и факторы, осложняющие ведение пациентов на развернутой стадии заболевания.

В настоящее время существует 6 основных групп противопаркинсонических средств, и с большой вероятностью этот перечень в ближайшие годы расширится. Препаратами первого ряда остаются препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов. Современная концепция лечения БП предполагает использование методов, обеспечивающих постоянство дофаминергической стимуляции, что может достигаться с помощью препаратов с пролонгированным действием, а также

путем ингибирования ферментов метаболизма леводопы или применения специальных помп-систем (дуоденальных, подкожных). В ряду агонистов дофаминовых рецепторов с пролонгированным действием видное место в последние годы заняли препараты, характеризующиеся контролируемым высвобождением на протяжении 24 ч при их однократном приеме в таблетированном виде, – ропинирол пролонг (в том числе недавно ставший доступным в нашей стране препарат Синдрол) и некоторые аналоги. В докладе были подчеркнуты важные преимущества таких препаратов, с учетом проблемы комплаентности пациентов и необходимости строгого соблюдения режима назначенной врачом терапии.

Значительное развитие в последние годы получили технологии инвазивной нейромодуляции, среди которых наиболее часто используется глубокая стимуляция мозга с помощью имплантируемых электродов и генератора высокочастотных электрических импульсов. Достоинствами метода являются обратимость и “настраиваемость” клинического эффекта, а также возможность радикального воздействия на ряд симптомов БП, трудно купируемых с помощью традиционной фармакотерапии (тремор, флуктуации симптомов, леводопа-индуцированные дискинезии). Докладчиком был также представлен опыт российских центров в применении интестинальной помпы для введения в контролируемом режиме в верхние отделы тонкого кишечника специального геля леводопа/карбидопа (Дуодопа).

Важнейшим достижением последних лет стало интенсивное изучение противопаркинсонических соединений недофаминового

ряда, воздействующих на аденозиновые, серотониновые, опиатные, каннабиноидные рецепторы, что может привести к успеху в борьбе с многообразными симптомами БП, особенно в ее развернутой стадии. Некоторые из рассмотренных новых противопаркинсонических средств уже зарегистрированы в отдельных странах мира или находятся в настоящее время в продвинутых стадиях клинических исследований. В комплексном лечении БП видное место занимают также разнообразные физические методы и технологии нейрореабилитации, логопедическая помощь, нейропсихологическая поддержка, грамотное диетологическое сопровождение и др.

Таким образом, согласно современным представлениям, ведение пациентов с БП должно опираться на работу мультидисциплинарной “команды” специалистов, обеспечивающих необходимый комплекс лечебных мероприятий и всестороннюю медико-социальную поддержку пациентов и членов их семей.

Второй доклад “Применение ропинирола при болезни Паркинсона” сделал профессор О.С. Левин – зав. кафедрой неврологии и руководитель Центра экстрапирамидных расстройств РМАНПО, член исполнительного комитета Европейской секции Международного общества двигательных расстройств (MDS), вице-президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. В докладе было отмечено, что внедрение в клиническую практику неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов в 90-х годах прошлого столетия стало одним из наиболее значимых этапов в истории изучения БП. По сравнению с производными спорыньи современные агонисты отличаются более селективным паттерном воздействия на D₂-подтип дофаминовых рецепторов в центральной нервной системе, существенно меньшим спектром побочных эффектов (как периферических, так и центральных), лучшей переносимостью и, соответственно, безопасностью. На моделях *in vitro* современные дофаминовые агонисты облада-



Заполненная аудитория симпозиума.

ют также определенными нейропротекторными свойствами, однако в клинических условиях доказать эффект влияния противопаркинсонических средств на течение БП чрезвычайно сложно.

Одним из наиболее значимых для современной фармакотерапии БП препаратов является ропинирол – селективный агонист D₂-рецепторов нового поколения, реализующий свое действие преимущественно на уровне nigростриатных синаптических терминалей в полосатом теле. По своим свойствам ропинирол близок к другому известному неэрголиновому агонисту дофаминовых рецепторов прамипексолу. В классическом исследовании REAL-PD (Whone et al., 2003) при позитронно-эмиссионной томографии было показано, что у пациентов с БП на фоне применения ропинирола по сравнению с леводопой имеет место более медленное снижение интенсивности синаптического кругооборота ¹⁸F-дофа (аналога дофамина) в скорлупе и хвостатом ядре. Помимо этого в сравнении с леводопой применение ропинирола сопровождается более чем вдвое меньшей частотой развития лекарственных дискинезий (45 и 20% соответственно) (Rascol et al., 2000). В большом числе исследований продемонстрирован убедительный положительный эффект ропинирола в отношении всех основных двигательных проявлений БП (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор), а также некоторых немоторных симптомов (депрессия). Следует отметить, что эти эффекты пре-



Докладчики на трибуне и за столом президиума: Е.Е. Васенина, С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин (слева направо).

парата регистрируются как в ранней, так и в развернутой стадии заболевания.

Особый интерес вызывает применение у пациентов с БП лекарственной формы ропинирола с контролируемым высвобождением — действие принятой пероральной дозы сохраняется на стабильном уровне в течение 24 ч. Таким препаратом является Синдранол, недавно зарегистрированный в Российской Федерации. Как показывают данные двойных слепых исследований, ропинирол с 24-часовым действием по сравнению с плацебо способствует достоверному уменьшению суммы баллов по подшкалам UPDRS II и UPDRS III, сокращению в среднем на 2,1 ч длительности периодов “выключения” на протяжении суток, а также эффективному контролю ночных симптомов БП. При анализе двух альтернативных подходов к усилению противопаркинсонической терапии — повышения дозы леводопы и добавления пролонгированного ропинирола — показано, что при сопоставимом клиническом эффекте добавление пролонгированного ропинирола сопровождалось значительно меньшей частотой дискинезий (3%) по сравнению с эскалацией леводопы (17%) (Watts et al., 2010).

Одним из преимуществ Синдранола (ропинирола с контролируемым высвобождением) является сравнительно простая схема титрации препарата (ступенеобразное увеличение дозы на 2 мг еженедельно, “шаг” титрации может удлиняться на дозировке свыше 8 мг в сутки), максимальная доза препарата — 24 мг в

сутки. В докладе профессором О.С. Левиным был детально рассмотрен ряд практических вопросов применения ропинирола и других агонистов дофаминовых рецепторов у пациентов в ранней и развернутой стадиях БП, в том числе с точки зрения их комбинации с другими противопаркинсоническими средствами. Было подчеркнуто, что для достижения оптимального эффекта врачу необходимо иметь в распоряжении весь спектр известных на сегодня препаратов и лекарственных форм.

В своем сообщении “Применение донепезила при болезни Альцгеймера” ассистент кафедры неврологии, старший научный сотрудник РМАНПО, к.м.н. Е.Е. Васенина осветила основные проблемы ведения пациентов с деменциями и, в первую очередь, с болезнью Альцгеймера (БА). В патохимическом каскаде БА важная роль принадлежит дисбалансу холинергической, глутаматергической и катехоламинергической нейротрансмиттерных систем. Поскольку на сегодняшний день нет средств, доказательно влияющих на течение нейродегенеративного процесса при БА, основной целью фармакотерапии является достижение симптоматического эффекта, заключающегося в замедлении скорости снижения когнитивных функций, уменьшении выраженности поведенческих, аффективных и психотических нарушений. В лечении БА используются главным образом две основные группы препаратов: ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) — донепезил (Алзепил), ривастигмин и галантамин, а также модулятор глутаматных рецепторов NMDA-типа — мемантин.

Дефицит холинергической системы вследствие дегенерации ядра Мейнерта объясняет развитие таких симптомов, как нарушение внимания, возбуждение, спутанность, психотические расстройства, апатия, условно обозначаемых как “гипохолинергический синдром”. Эти симптомы преобладают на ранней стадии БА, поэтому ИХЭ, способные увеличивать количество ацетилхолина в синаптической щели, рассматриваются как препараты выбора именно у пациентов с негрубым сни-

жением когнитивных функций. Уже более 15 лет ИХЭ применяются для лечения БА, и их эффективность доказана в многочисленных контролируемых исследованиях. Согласно североамериканским и европейским рекомендациям по лечению деменции, ИХЭ показаны главным образом для лечения больных с легкой и умеренной степенью деменции при БА, а донепезил в дозе 23 мг одобрен в США также для лечения пациентов с тяжелой степенью деменции.

Метаанализ имеющихся данных показывает, что эффективность и безопасность всех трех ИХЭ у пациентов с БА в целом сопоставима. В нескольких небольших сравнительных исследованиях был продемонстрирован более убедительный эффект донепезила по сравнению с другими препаратами из группы ИХЭ, а рядом авторов отмечено также и меньшее количество побочных реакций при применении донепезила.

Лечение донепезилом обычно начинают сразу после установления диагноза деменции, при этом производят постепенное титрование дозы для улучшения переносимости. Эффект препарата может быть усилен не только за счет увеличения дозы, но и путем комбинации с препаратами с иным механизмом действия. Обычно в лечении деменции сочетают ИХЭ и мемантин, модулирующий активность глутаматергической системы. Как известно, глутаматная эксайтотоксичность способствует накоплению в головном мозге β -амилоида и фосфорилированного тау-белка, основных церебральных “маркеров” БА. Мемантин является селективным блокатором NMDA-рецепторов, который может предупреждать эксайтотоксическую активацию рецепторов, не влияя на их сигнальные функции. Наиболее заметно активность препарата проявляется на

стадии умеренной и тяжелой деменции. Добавление мемантина к ранее назначенному донепезилу повышает эффективность терапии и при этом безопасно для пациентов с БА. Как показано в двух крупных 24-недельных плацебоконтролируемых исследованиях, комбинация донепезила и мемантина повышает показатели в когнитивной, функциональной и поведенческой сферах в структуре деменции, а также улучшает общее клиническое впечатление у пациентов с умеренной и выраженной степенью тяжести БА (от 5 до 19 баллов по MMSE). Усиление лечебного эффекта при комбинации ИХЭ и мемантина неоднократно показано в когортных исследованиях, а в проведенном 52-недельном плацебоконтролируемом исследовании DOMINO-AD улучшение когнитивных функций при добавлении мемантина оказалось сопоставимо с таковым на монотерапии ИХЭ.

Еще одним направлением в лечении БА является применение препаратов с нейротрофическим действием. Наиболее убедительно этот эффект показан у церебролизина, особенно при его комбинации с донепезилом. Таким образом, использование всех современных возможностей фармакотерапии БА, основой которой является назначение ИХЭ, на практике позволяет в течение ряда лет существенно помогать пациентам и членам их семей в борьбе с этим грозным недугом.

Симпозиум вызвал значительный интерес: его посетили свыше 200 врачей, задавших докладчикам большое число вопросов. Состоявшееся обсуждение способствовало повышению уровня знаний практических неврологов по проблемам оказания помощи пациентам с наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями у лиц пожилого возраста.