

Обзор симпозиума “Современные возможности терапии возраст-зависимых заболеваний”

27–28 июня 2024 г. в Москве прошел **Нейрофорум-2024** – крупнейшее в нашей стране научное мероприятие в области неврологии и нейронаук, организуемое ежегодно ФГБНУ “Научный центр неврологии”. Традиционно Нейрофорумы объединяют ведущих экспертов для обсуждения наиболее актуальных проблем изучения мозга. Вопросам диагностики и лечения неврологических и психиатрических заболеваний у пациентов старшего возраста был посвящен симпозиум “Современные возможности терапии возраст-зависимых заболеваний”.

Первый доклад на симпозиуме был посвящен актуальнейшей проблеме современной психоневрологии, связанной с кардинальным изменением подходов к ранней диагностике и патогенетической терапии наиболее распространенного возрастзависимого нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера (БА). Эту презентацию, озаглавленную “**Новая парадигма лечения болезни Альцгеймера**”, сделала Ю.А. Шпилюкова, к.м.н., научный сотрудник отделения нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ “Научный центр неврологии”. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. каждый 6-й человек в мире достигнет возраста старше 60 лет, а к 2050 г. этот показатель, вероятно всего, удвоится, что неизбежно приведет к росту ассоциированных с пожилым возрастом заболеваний, в том числе различных форм деменции. Ведущей причиной деменции в развитых странах является БА. Это заболевание является 7-й по значимости причиной смерти в мире и одной из основных причин расходов на здравоохранение. В настоящее время БА остается прогрессирующей и неизлечимой патологией, поэтому разработка новых подходов к лечению, способных оста-

новить прогрессирование нейродегенеративного процесса и осуществить профилактику развития БА в группах высокого риска, является одним из важнейших вопросов медицинской науки и здравоохранения.

Патогенез БА сложный и многокомпонентный, а тонкие изменения в веществе мозга начинают развиваться за много лет до момента появления первых клинических симптомов заболевания. Считается, что каскад процессов, приводящих к образованию амилоидных бляшек в церебральной паренхиме (агрегатов патологической формы β -амилоида), запускается примерно за 20 лет до дебюта симптомов и далеко не всегда приводит к манифестации клинической стадии БА. Одним из решающих факторов запуска и развития нейродегенеративного процесса является возникновение за несколько лет до дебюта клинической стадии БА *таупатии* – состояния, характеризующегося гиперфосфорилированием тау-белка и формированием из него нейрофибриллярных клубков; именно таупатия в дальнейшем опосредует активацию астроцитов и микроглии.

Основываясь на указанных особенностях патогенеза, в последние годы уделяется большое внимание разработке биомаркеров (в первую очередь в биологических жидкостях) не только для диагностики, но также для определения прогноза и тяжести течения заболевания (биомаркеры амилоидогенеза, таупатии, синаптической дисфункции, глимальной активации и активации микроглии). В настоящее время биомаркеры амилоидогенеза и таупатии (в цереброспинальной жидкости или по данным позитронно-эмиссионной томографии) в комбинации с клинической картиной являются обязательными для постановки диагноза БА в клинической практике во всем мире. Остальные биомаркеры пока



используются в большей степени в научных целях.

На начало 2024 г. в ежегодной сводке по разрабатываемому лечению БА J. Cummings et al. приведено 127 препаратов в 164 клинических исследованиях на разных клинических стадиях и с различным механизмом действия [1]. Большая часть этих препаратов по механизму действия относятся к антиамилоидным и антиау-средствам, а также к соединениям, влияющим на нейровоспаление, синаптическую передачу и синаптическую пластичность; таким образом, в разработках задействованы все основные звенья патогенеза заболевания. Лидирующую позицию по выходу в клиническую практику занимают антиамилоидные препараты, для ряда которых в 2023 г. получены положительные результаты 3-й фазы клинических исследований.

Однако, несмотря на большое количество препаратов и некоторые успехи в лечении БА, в настоящее время сохраняется ряд сложностей в разработке новых терапевтических стратегий при данном заболевании. Во-первых, депозиты β -амилоида начинают откладываться за много лет до дебюта первых клинических симптомов, поэтому поиск предрасположенных индивидов и верификация диагноза БА на ранних доклинических стадиях (с определением высокого риска появления и дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений вплоть до деменции) остаются важной задачей для успешного внедрения нозомодифицирующей терапии. Во-вторых, в клинических исследованиях показано замедление прогрессирования когнитивных нарушений у лиц с легкими симптомами БА на фоне удаления β -амилоида из паренхимы мозга, однако это всё равно не приводит к остановке заболевания. Таким образом, несмотря на то что антиамилоидные препараты уже находятся на стадии внедрения в клиническую практику, у невролога отсутствуют другие необходимые инструменты для остановки прогрессирующего снижения когнитивных функций – возможности эффективного воздействия на таупатию и иммунный

ответ. Третьей проблемой является увеличение вероятности коморбидной патологии неальцгеймеровского типа по мере увеличения возраста пациента к моменту начала снижения когнитивных функций.

В настоящее время лечение БА складывается из комплекса мероприятий по подбору лекарственной терапии и модификации образа жизни. Лекарственная терапия представлена противодементными препаратами (к ним относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), антагонист NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат) мемантин) и симптоматическими средствами (антидепрессанты, антипсихотики при необходимости). Данные препараты также не могут остановить течение заболевания, однако, воздействуя на ряд симптомов путем изменения баланса церебральных нейромедиаторов, они могут значительно улучшать качество жизни пациента и его семьи. Согласно общепринятым рекомендациям, первой линией противодементной терапии на начальной и умеренной стадиях деменции альцгеймеровского типа являются препараты из группы ИАХЭ (донепезил, ривастигмин, галантамин), второй линией терапии (уже на стадии умеренной и тяжелой деменции) является комбинация ИАХЭ с мемантином.

Было показано, что для достижения максимально хорошей переносимости препаратов из группы ИАХЭ важно начинать прием с более низкой дозы с последующим ее повышением до терапевтической для получения и поддержания клинических эффектов на постоянной основе. В систематическом обзоре и метаанализе R.A. Hansen et al. не выявлено различия в величине клинического эффекта в зависимости от выбора препарата из группы ИАХЭ, однако была показана меньшая частота нежелательных явлений в виде тошноты, рвоты и головокружений у донепезила по сравнению с ривастигмином и галантамином [2]. В исследовании A. Atri et al. было показано, что комбинация донепезила с мемантином на умеренной и тяжелой стадиях БА приводит к улучшению по всем показате-

лям (когнитивные функции, поведенческие нарушения, повседневная активность) по сравнению с монотерапией донепезилом или мемантином [3]. Интересно отметить, что в недавнем экспериментальном исследовании S.A. Hassani et al. доза донепезила для максимального улучшения внимания несколько отличалась от диапазона доз, повышающих когнитивную гибкость [4], что подтверждает необходимость аккуратного, индивидуального титрования дозировок препарата в зависимости от клинического и нейропсихологического профиля каждого конкретного пациента.

Таким образом, несмотря на появление новых препаратов с нозомодифицирующим механизмом действия, симптоматическая терапия БА не теряет своей актуальности.

Второй доклад на симпозиуме – **“Значимость контроля аффективной сферы при цереброваскулярных заболеваниях”** – сделала Е.Е. Васенина, д.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России.

Как известно, до 70% пациентов, перенесших инсульт, имеют те или иные аффективные симптомы (такие как расстройства тревожного и депрессивного спектра, апатия, ангедония и др.). Пик депрессии приходится, как правило, на первые 6–12 мес после перенесенного инсульта, и в дальнейшем ее распространенность снижается. Постинсультная депрессия достоверно связана с плохим функциональным исходом и даже более высоким риском смерти. Показано, что своевременное назначение антидепрессантов из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также серотонина и норадреналина (СИОЗСН) значительно улучшает отдаленный прогноз у данной категории пациентов. С учетом имеющихся данных о том, что указанные антидепрессанты помимо коррекции эмоционального фона влияют на уровень нейровоспаления и способствуют выживаемости нейронов и нейрогенезу, их

назначение имеет не только симптоматическую, но и патогенетическую направленность.

В постинсультном периоде тревога нередко расценивается как сопутствующий симптом депрессии, однако оба эти состояния, несмотря на общность органического субстрата, представляют собой самостоятельные расстройства с разными нейромедиаторными и биохимическими механизмами развития, что подчеркивает необходимость их дифференцированной коррекции. В частности, было показано, что у пациентов с инсультом в молодом возрасте (от 18 до 55 лет) тревога выходит на первый план: ее распространенность составляет 38,9%, тогда как депрессии – 30,9%. Сочетание депрессии и тревоги наблюдается в 25,5% случаев. Причем если депрессия регрессирует в постинсультном периоде, то тревога, напротив, может возрасти, более значительно влияя на риск и тяжесть инвалидизации.

В норме, т.е. в ответ на любые угрожающие и значимые эмоциональные стимулы, тревога как защитный механизм приводит к индукции двигательного ответа “замри”, на фоне которого снижается амплитуда колебаний баланса при увеличении частоты. У человека это достигается совместным рефлекторным сокращением большеберцовой, камбаловидной и икроножных мышц. В простых статичных условиях (например, при стоянии на высокой платформе) этот эффект снижает ненужные колебания туловища и позволяет удерживать равновесие, таким образом защищая человека от возможного падения. Однако при более сложных задачах, в том числе в динамичной обстановке и в условиях острого стрессового эпизода, подобная “ригидность” и “жесткость” в нижней части тела нарушают перестроение и адаптацию, способствуя патологическому нарушению баланса и повышению вероятности падений, что и наблюдается у пациентов с тревожными расстройствами. У пациентов с инсультом значимость влияния тревоги на показатели равновесия весьма велика.

Контроль движения и эмоций достигается за счет работы двух систем – подкорковых

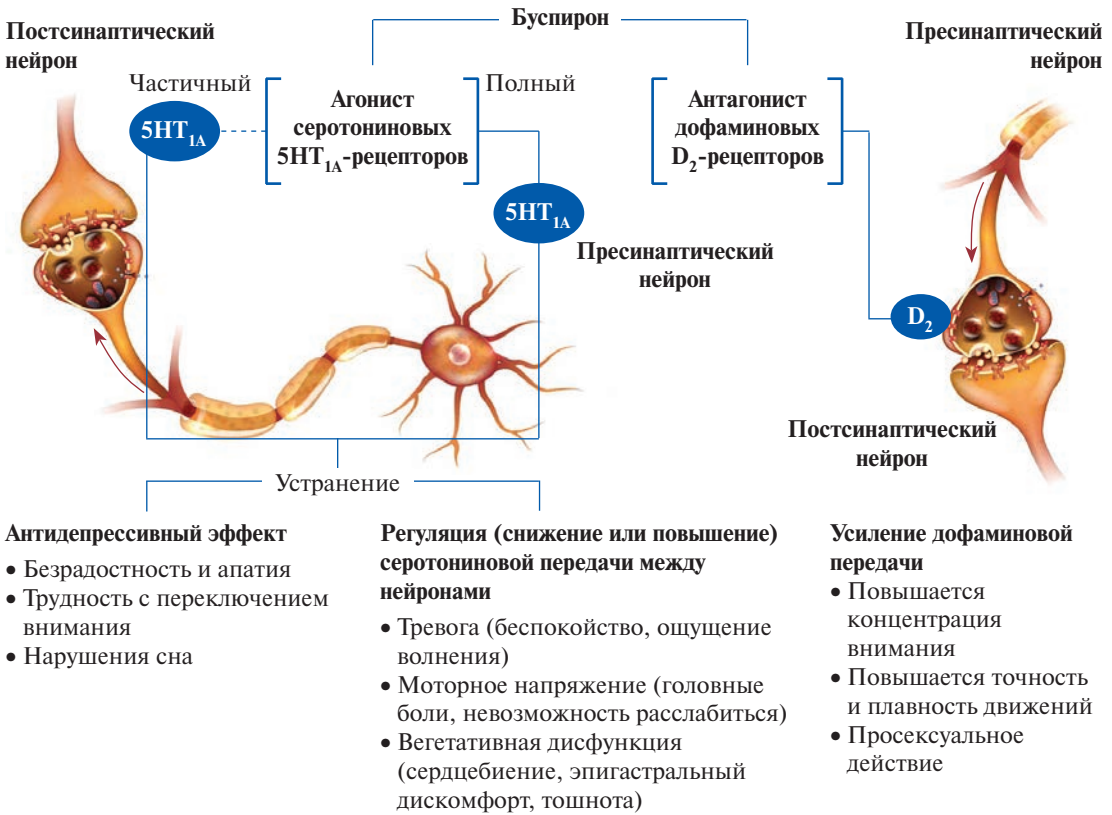


Рис. 1. Механизм действия и эффекты буспирона.

автоматических рефлекторных центров и корковых центров осознанного когнитивного контроля (префронтальная кора). У пациентов с двигательным дефицитом после инсульта нарушается автоматическое построение движения, с чем связана более высокая необходимость усиленного коркового моторного контроля по сравнению со здоровыми людьми. Однако в силу того, что префронтальная кора помимо двигательной сферы осуществляет контроль над другими процессами, включая эмоциональную регуляцию и поведение, происходит нарушение баланса этого контроля. В этой связи тревожные расстройства в постинсультный период могут влиять на устойчивость и перерасти в страх падений со значительным ограничением движений, что ухудшает перспективы двигательной реабилитации.

Основу базисной терапии постинсультных аффективных расстройств составляют антидепрессанты групп СИОЗС и СИОЗСН. Однако их противотревожный эффект достигается не сразу: в начале терапии возможна индукция тревоги, особенно при наличии органических причин, поэтому необходимо определенное “прикрытие”. Однако применение для этой цели бензодиазепинов ограничено, поскольку у пациентов после инсульта (особенно у пожилых) они ухудшают когнитивные функции, увеличивают сердечно-сосудистые риски, вызывают привыкание, увеличивают слабость, усиливают риск падений. К тому же анксиолитики бензодиазепинового ряда могут влиять на возможности переобучения, что особенно критично для постинсультных пациентов при формировании новых двигательных программ в процессе

реабилитации. По этой причине для лечения постинсультной тревоги рекомендуется назначение анксиолитиков небензодиазепинового ряда, таких как бупирон (Спитомин). Это четко зафиксировано в целом ряде публикаций, обзоров и метаанализов, в том числе в Cochrane Library [5].

В отличие от анксиолитиков бензодиазепинового ряда бупирон не влияет на ГАМКергическую систему (ГАМК – γ-аминомасляная кислота), а реализует свое действие за счет регуляции серотонинергической и дофаминергической систем (рис. 1). С этим, в частности, связан легкий антидепрессивный эффект бупирона, особенно в составе комбинированной терапии. При постинсультной тревоге бупирон может использоваться как препарат, воздействующий на тревожную составляющую аффекта, для усиления антидепрессивной и противотревожной терапии при приеме СИОЗС, а также для снижения нежелательных явлений антидепрессивной терапии, например апатии (за счет дофаминергического действия). Препарат требует медленного титрования, терапевтический эффект развивается постепенно и отмечается через 7–14 дней от начала лечения.

Важной особенностью бупирона является его хорошая переносимость в пожилом возрасте, что позволяет достаточно широко назначать его при лечении пациентов с инсультом как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Завершился симпозиум выступлением заместителя директора ФГБНУ “Научный центр неврологии”, президента Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений академика РАН С.Н. Иллариошкина, представившего доклад **“Нейродегенеративная основа немоторных проявлений болезни Паркинсона”**.

Немоторный фенотип болезни Паркинсона (БП) на сегодняшний день рассматривают как отдельную патологию, предшествующую непосредственно моторной стадии заболевания. Немоторные симптомы могут проявляться задолго до манифестации двигательных

нарушений в форме разнообразной вегетативной дисфункции, сенсорных и нервно-психических симптомов, расстройств сна. Они значимо влияют на качество жизни пациента и являются клинически значимыми маркерами и ранними предикторами развития и прогрессирования БП, часто определяющими ее дальнейший профиль течения и ответ на терапию.

Самыми ранними из немоторных симптомов, как правило, являются нарушения поведения в фазе быстрого сна, запоры, депрессия. При прогрессировании от латентной (премоторной) до продромальной и затем до ранней и развернутых стадий БП немоторные симптомы усугубляются. При этом до сих пор не существует возможностей коррекции нарушений, которые развиваются на доклинической стадии БП. По данным разных авторов, длительность премоторной стадии может варьировать от 5 до 20 лет и даже более. Это связано в том числе с нелинейным характером органического поражения структур головного мозга при БП. Так, в первые 10 лет болезни, на досимптомной стадии, происходит гибель до 45% нейронов. Особенно активно гибель нейронов происходит приблизительно за 5 лет до наступления моторной фазы и в первые несколько лет после ее наступления.

Если в случае двигательной фазы основным субстратом нарушений является преимущественно дисфункция дофаминергической системы, то в манифестацию немоторных проявлений БП вовлечено гораздо больше нейромедиаторных систем. В зависимости от доминирующей немоторной симптоматики выделяют несколько немоторных подтипов БП:

- подтип с когнитивными нарушениями;
- подтип с апатией;
- подтип с депрессией и тревогой;
- подтип с нарушениями сна;
- подтип с болевым синдромом;
- подтип с вегетативными нарушениями.

Одним из типичных немоторных симптомов БП является депрессия. Она встречается у 27,6% пациентов на начальной стадии заболевания. Помимо этого у лиц с депрессией в 2,2–3,2 раза повышается риск развития БП по

сравнению с людьми без аффективных расстройств. Депрессия и тревога могут манифестировать за многие годы (до 20 лет) до дебюта БП, но их частота особенно повышается за 3–6 лет до постановки клинического диагноза.

У пациентов с БП и клинически значимой депрессией отмечается выраженная утрата нейронов в locus coeruleus – основной норадренергической структуре головного мозга. Такие пациенты также характеризуются повышенным уровнем норадреналина в крови и цереброспинальной жидкости. Не случайно СИОЗСН характеризуются отчетливым антидепрессивным действием.

В 2021 г. в рамках Дельфийского консенсуса экспертов в области психиатрии, неврологии и гериатрии были сформулированы положения о диагностике и терапии депрессии при БП [6]. В ходе консенсуса использовался проспективный многоцентровой двухраундовый метод Дельфи – специальный инструмент оценки экспертного мнения, заключающийся в получении согласованной информации высокой степени достоверности в процессе анонимного обмена мнениями между участниками группы для принятия решения. Метод основан на многократных анонимных групповых интервью. В консенсусе участвовали 37 экспертов (психиатры, неврологи, гериатры). По итогам встречи удалось достичь консенсуса по 81,6% вопросов (высокий показатель согласия). Всего было проанализировано 49 вопросов, касающихся этиопатологических механизмов, клинических особенностей, диагностики и лечения депрессии при БП.

Положения Дельфийского консенсуса включают следующие пункты [6]:

1) депрессивные симптомы могут считаться факторами риска БП, но не клиническими индикаторами прогрессирования заболевания;

2) пациентов с БП следует систематически обследовать на депрессию, дифференцируя при этом депрессивные проявления от ангедонии и апатии, поскольку последние не обязательно связаны с депрессией и могут носить самостоятельный характер;

3) клинические шкалы (15-item Geriatric Depression Scale – гериатрическая шкала депрессии из 15 пунктов) могут помочь в установлении диагноза депрессии, которая требует лечения независимо от степени тяжести симптомов;

4) эффективными и хорошо переносимыми препаратами являются СИОЗСН (венлафаксин, десвенлафаксин и дулоксетин), а также СИОЗС (сертралин), мультимодальные препараты (вортиоксетин, бупропион, мirtазапин, тианептин) и агонисты дофаминовых рецепторов (ропинирол, прамипексол, ротиготин). С точки зрения их влияния на двигательную сферу СИОЗСН (венлафаксин) и СИОЗС в равной степени безопасны;

5) трициклические антидепрессанты и комбинация ингибиторов моноаминоксидазы В с серотонинергическими препаратами не рекомендованы.

Как было отмечено в положениях Дельфийского консенсуса, СИОЗСН являются препаратами выбора при депрессии, ассоциированной с БП [6]. Особое место в этой группе лекарственных средств занимает венлафаксин, обладающий тройным дозозависимым действием. Венлафаксин (Велаксин) селективно ингибирует обратный захват серотонина, норадреналина, а также дофамина (в очень высоких дозах) из синаптической щели в нейрон, повышая концентрацию нейромедиаторов в синаптической щели и потенцируя передачу нервного импульса от нейрона к нейрону в центральную нервную систему. Такое мультитаргетное действие препарата устраняет симптомы депрессии любой степени тяжести. Не случайно в федеральных клинических рекомендациях 2023 г. БП, вторичный паркинсонизм и заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма, являются показаниями к применению препарата.

При оценке сравнительной эффективности и переносимости 21 антидепрессанта в лечении депрессивного расстройства у взрослых было показано, что эффективность венлафаксина сопоставима с эффективностью трицик-

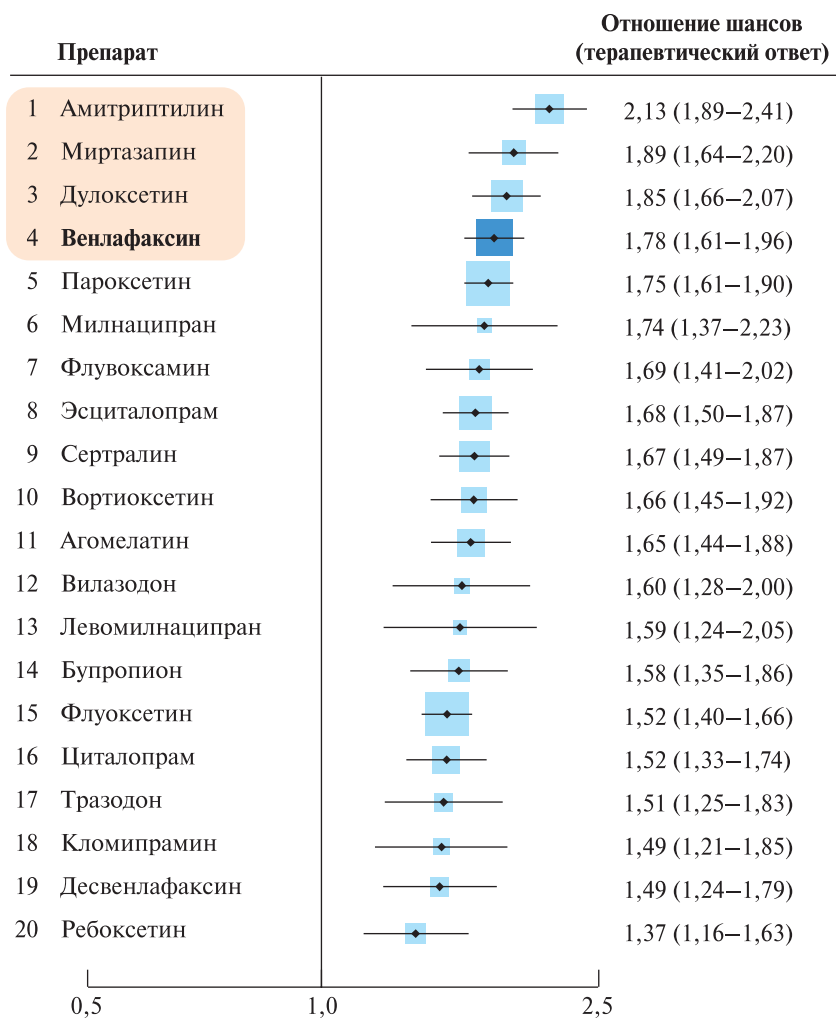


Рис. 2. Эффективность венлафаксина по сравнению с другими препаратами.

лических антидепрессантов (рис. 2), а переносимость – с плацебо [7].

Эффективность венлафаксина для лечения выраженной депрессии при БП совсем недавно была подтверждена в рекомендациях Немецкого общества неврологов 2024 г.; в этом же документе венлафаксин (как и нортриптилин) рекомендуется для лечения ангедонии у пациентов с БП [8]. В то же время подчеркивается, что первой линией помощи у пациентов с БП, ассоциированной с депрессией, ангедонией, апатией, утомляемостью, изменениями настроения, является оптими-

зация дофаминергической терапии [8]. В отечественных клинических рекомендациях также предлагается использовать венлафаксин для лечения умеренной и тяжелой депрессии в виде монотерапии или, при наличии тревожной симптоматики, в комбинации с анксиолитиком (“бензодиазепиновый мостик”). В первые 2 нед терапии может быть назначен препарат с противотревожным действием (например, тофизопам (Грандаксин) 50 мг 2–3 раза в день). Тофизопам относится к группе дневных анксиолитиков: он действует на ω_2 -сайты ГАМК-бензодиазепинового ком-

плекса рецепторов. С этим связано отсутствие побочных, в том числе седативного и миорелаксационного, эффектов, характерных для “классических” бензодиазепинов, а также положительное влияние тофизопама на сон. Помимо анксиоселективного эффекта тофизопам позволяет корректировать вегетативные нарушения.

Таким образом, многообразии мишеней нейродегенеративного процесса при БП, определяющих (помимо вовлечения двигательной системы) развитие большого числа немоторных проявлений, диктует необходимость использования по возможности препаратов с комбинированным действием. Это повышает безопасность проводимой терапии и позволяет избежать полипрагмазии, что особенно важно у пожилых, коморбидных пациентов.

Список литературы

1. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimer's & Dementia* (New York, N.Y.) 2024 Apr;10(2):e12465.
2. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging* 2008;3(2):211-25.
3. Atri A, Hendrix SB, Pejović V, Hofbauer RK, Edwards J, Molinuevo JL, Graham SM. Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: a pooled area under the curve analysis. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015 May;7(1):28.
4. Hassani SA, Lendor S, Neumann A, Sinha Roy K, Banaie Boroujeni K, Hoffman KL, Pawliszyn J, Womelsdorf T. Dose-dependent dissociation of pro-cognitive effects of donepezil on attention and cognitive flexibility in rhesus monkeys. *Biological Psychiatry. Global Open Science* 2023 Dec;3(1):68-77.
5. Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, Gillespie D, Lightbody CE, Watkins CL, Chun HY, Lewis SR. Interventions for treating anxiety after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 May;5(5):CD008860.
6. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, López-Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán Rodríguez FJ, Olivera Pueyo J, Pelegrín Valero C, Porta-Etessam J. Focus on depression in Parkinson's disease: a Delphi consensus of experts in psychiatry, neurology, and geriatrics. *Parkinson's Disease* 2021 Feb;2021:6621991.
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 2018 Apr;391(10128):1357-66.
8. Kalbe E, Folkerts AK, Witt K, Buhmann C, Liepelt-Scarfone I; German Parkinson's Guidelines Group. German Society of Neurology guidelines for the diagnosis and treatment of cognitive impairment and affective disorders in people with Parkinson's disease: new spotlights on diagnostic procedures and non-pharmacological interventions. *Journal of Neurology* 2024 Aug 9. doi: 10.1007/s00415-024-12503-0. Online ahead of print.