

НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, НАХОДЯЩИЕСЯ НА СТАДИЯХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Скибина К.П.

Харьковский Национальный Медицинский Университет (61002, г. Харьков, 2013)

forskina@gmail.com

Среди болезней, налагающих большую нагрузку на общество в развитых странах, болезнь Альцгеймера и деменция в целом могут занимать одно из первых мест. По мере старения общества актуальность этой проблемы будет расти. На сегодняшний момент нет лекарства от данной патологии. В данной статье проведен информационный анализ данных о современных методах лечения этой болезни, на стадиях разработки и клинических испытаний, а также тенденциях развития данной сферы и перспективах создания новых препаратов, и биотехнологий.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, лечение

Because of the demographic crisis in the world, the problem of dementia developing in elderly becomes of particularly topical and socio-economic importance. This disease currently does not have an appropriate medicine. In this article we conducted an analysis of many research of new drugs, which are under clinical research and which may give rise to a new era in medicine, where Alzheimer disease will not have any place.

Key Words: Alzheimer disease, dementia, treatment, research

Болезнь Альцгеймера (БА)— это одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, впервые описано в 1906 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером. По заключению экспертов ВОЗ, (БА), является наиболее частой причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте [1].

В последнее десятилетие данная патология признана одной из четырех главных медико-социальных проблем современного общества. В возрасте до 65 это заболевание встречается редко, однако, в возрасте старше 65 лет поражает одного из 10 человек и почти половину населения в возрасте старше 85 лет [5]. Это заболевание получило свое распространения в развитых странах. Лидером по количеству больных деменцией является Китай (6млн). Уровень поражения населения в Европейском союзе составил (5 млн), США (2,9 млн.) и Индия (1,5 млн). Приблизительно 70 % от вышеперечисленных показателей связаны с БА [3,8]. В Украине учет данного контингента больных не ведется.

Свое распространение данное заболевание получило в результате действия способствующих факторов: пожилой возраст, генетическая предрасположенность, наличие сердечно-сосудистой патологии, стресс, экологическое состояние производственной среды и места жительства окружающей среды, а также несбалансированное питание [4].

Постепенное снижение функциональной активности головного мозга, обусловлено двумя патогенетическими механизмами, которые заключаются в трансформации нервных клеток в нейрофибриллярные клубки, а также накопления в них тау-протеина и β -амилоида [6].

Учитывая вышесказанное, целью работы являлось проведение информационного анализа данных о современных медикаментозных средствах лечения БА, на стадиях разработки и клинических испытаний, а также тенденциях развития данной сферы и перспективах создания новых препаратов, и биотехнологий.

В последнее десятилетие предпринимались попытки целенаправленного воздействия как на уже известные звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, лежащего в основе БА, так и на последствия тех дисфункций, которые возникают на клеточном и молекулярном уровне в ходе его развития. Это привело к разработке нескольких основных направлений патогенетической терапии. Наиболее хорошо разработанными из них являются следующие [2]:

- 1) компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиссивного дефицита в различных нейрональных системах;
- 2) нейропротекторная терапия, способствующая повышению жизнеспособности нейронов;
- 3) вазоактивная терапия;
- 4) противовоспалительная терапия;
- 5) гормональная терапия
- 6) витаминотерапия

К настоящему времени FDA одобрил применение при легкой и умеренно выраженной болезни Альцгеймера четырех ингибиторов ацетилхолинэстеразы – тактрина, донепезила, ривастигмина, при тяжелой – антагониста NMDA-подтипа глутаматных рецепторов мемантина .

В 2007 г. рабочая группа Европейской федерации неврологических обществ (The European Federation of Neurological Societies — EFNS) разработала рекомендации по диагностике и лечению БА и других видов деменции. Данные руководства EFNS основаны на результатах отчетов ученых, метаанализов, систематических обзоров, а также клинического опыта [7]. По мнению исследователей EFNS, в лечении БА на ранних стадиях самыми действенными являются ингибиторы холинэстераз. Они ингибируют ферменты, которые разрушают ацетилхолин в синаптической щели (пространстве между мембранами пре-

и постсинаптической клетки, через которое должен диффундировать медиатор). Благодаря ингибиторам ацетилхолинэстеразы нейромедиатор ацетилхолин может действовать в синаптической щели дольше. Недостаток ацетилхолина, обусловленный БА, частично компенсируется. По механизму действия различают 2 класса ингибиторов холинэстераз: I класс — ингибиторы ацетилхолинэстеразы, II класс — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы .

Для лечения БА на поздних стадиях применяют мемантин, который является неконкурентным антагонистом NMDA-глутаматных рецепторов, замедляет глутаматергическую нейротрансмиссию и прогрессирование нейродегенеративных процессов, оказывает нейромодулирующее действие, помогает нормализовать психическую активность, улучшает память, повышает способность к концентрации внимания, коррекции двигательных нарушений .

В июле 2013 года FDA одобрил пластырь Экселон в качестве средства для лечения пациентов с тяжелой стадией БА. Действующим веществом является ривастигмин - ингибитор ацетилхолинэстеразы. Это медицинское средство стало первой и пока единственной трансдермальной терапевтической системой, предназначенной для лечения людей с легкой, умеренной и тяжелой стадиями болезни.

Как ацетилхолинэргические препараты, так и мемантин способствуют регрессу основных симптомов деменции: когнитивных, поведенческих, психотических и функциональных нарушений.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин воздействуют на разные фармакологические мишени и не проявляют лекарственного взаимодействия, поэтому их можно применять одновременно.

Современные исследования и разработки

При этом на сегодня не существует окончательно подтвержденного способа лечения, который помог бы предотвратить или существенно замедлить прогрессирование БА. Поскольку существующая терапия при данной патологии не дает желаемых результатов, исследователи всего мира занимаются разработкой новых методов лечения.

Клинические исследования БА направлены на коррекцию базовых патологических изменений у пациентов. Одной из типичных мишеней для препаратов, проходящих

исследования, являются скопления β -амилоида, которые необходимо уменьшить. Иммуноterapia, направленная против β -амилоидного белка, является возможным способом замедления развития БА. В отличие от обычной вакцинации, осуществляемой заранее, в случае этого заболевания вакцина вводится уже после установления диагноза. Согласно концепции исследователей, иммунная система пациента должна распознавать и атаковать отложения амилоида, уменьшая их размеры и облегчая течение болезни.

В 2012 году много надежд возлагалось на моноклональные антитела, предназначенные для борьбы с БА - бапинеизумаб и соланезумаб. Однако управление США по контролю за продуктами и лекарствами не одобрило эти два препарата, хотя соланезумаб в ряде случаев несколько замедлило прогрессирующее заболевание.

Первая вакцина против БА — CAD106 — разработана в июле 2012 года специалистами Каролинского института (Karolinska Institute, Sweden). Механизм действия вакцины заключается в выработке антител к β -амилоиду без активации специфического типа Т-клеток. Вакцина прошла клиническое исследование I фазы. Его результаты позволяют предположить, что она имеет благоприятный профиль безопасности и вызывает приемлемый иммунный ответ у пациентов с БА.

В августе 2012 года появился еще один кандидат в препараты для лечения БА под кодовым названием MDA7. В ходе исследований, проведенных учеными Исследовательского института Лернера при клинике Кливленда (Cleveland Clinic's Lerner Research Institute) и Института анестезиологии (Anesthesiology Institute), препарат MDA7, который разрабатывался для лечения нейропатического болевого синдрома, продемонстрировал потенциал при БА. По результатам исследований, опубликованным в издании «The Neurobiology of Aging», MDA7 вызывает иммунный ответ, который замедляет процесс развития деменции альцгеймеровского типа. Известно, что воспаление является важным фактором развития БА. Препарат MDA7 обладает противовоспалительным свойством и воздействует на рецептор CB2 (один из двух каннабиноидных рецепторов в организме человека). При этом MDA7 не проявляет побочных эффектов, свойственных каннабиноидным лекарственным средствам. Несмотря на то, что разработка этого препарата как потенциального лекарственного средства против БА займёт много лет, это многообещающее открытие заслуживает дальнейших исследований.

Еще одним потенциальным препаратом, который может применяться при БА, считается лекарственное средство для лечения сахарного диабета. Как сообщает «Medical Xpress», соответствующее исследование проведено группой специалистов под руководством Келли

Дайнли (Kelly Dineley) из Медицинской школы Техасского университета (The University of Texas Medical Branch) на животных. Наследственная информация животных была генетически модифицирована, чтобы имитировать симптомы БА, в частности когнитивные нарушения. Благодаря изменениям генома у животных отмечалась повышенная активность ферментов из группы классических митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК), которые обеспечивают синаптическую передачу сигнала между нейронами. В результате нарушения функции указанных ферментов снижается память и способность к обучению. Исследователи вводили животным росиглитазон — препарат из группы тиазолидиндионов, который применяется в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета. Лекарственное средство воздействует на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами. Рецепторы регулируют работу генов, вследствие чего нормализуется активность МАПК. Результаты исследования показали, что после введения препарата у животных улучшилась память и способность к обучению.

Поисками эффективных препаратов для лечения сенильной деменции альцгеймеровского типа занимаются и в Юго-Западной Азии. Исследователи из Университета султана Кабуса в Маскате (Sultan Qaboos University) пришли к выводу, что полифенолы, присутствующие в финиках, которые произрастают на территории их страны, могут помочь в борьбе с БА. В лабораторных условиях специалисты выявили, что каждый сорт фиников влияет на замедление фибриллизации белка β -амилоида с силой от 5% до 99%. Стратегия, направленная на предотвращение или замедление фибриллизации белка β -амилоида, может использоваться для профилактики и терапевтического лечения старческого слабоумия, считают ученые из Университета султана Кабуса. Они планируют продолжать свои исследования и надеются, что полученные результаты помогут в разработке новых препаратов для предупреждения и лечения БА.

В марте 2013 года группа ученых из Канады, Бельгии и США предложила еще одно перспективное лекарство против БА. Монофосфорил-липид А (MPL) – модифицированный липополисахарид клеточной стенки бактерии *Salmonella minnesota* уменьшает количество и площадь амилоидных бляшек в мозгу трансгенных мышей и улучшает их способность к запоминанию. MPL стимулирует фагоцитарную активность клеток микроглии против амилоидного белка.

Американская фармацевтическая компания Мерк (Merk&Co) в 2013 г. о новом препарате МК-8931. Предполагается, что его ежедневный прием поможет остановить развитие болезни БА. Механизм действия этого лекарственного средства заключается в ингибировании

фермента β -секретазы, расщепляющего белок — предшественник β -амилоида на пептиды. Таким образом, МК-8931 блокирует биохимический процесс, известный как амилоидный каскад. Результаты исследований, проведенных компанией «MSD» с участием 200 пациентов, показали, что МК-8931 снижает концентрацию β -амилоида в спинномозговой жидкости почти на 92%. Планируется проведение исследования с участием 1700 больных. Однако выводы будут сделаны лишь к 2016 г., поскольку в нем примут участие пациенты с ранними стадиями БА.

Так же сейчас очень активно исследуется роль стволовых клеток в разработке лекарств от БА. Сеул, Южная Корея, 26 сентября 2012 г ученые ведущих университетов Кореи и Bio Stem Cell Technology Institute установили возможность взрослых стволовых клеток положительно влиять на регенерацию мозга больных, а также предотвращать возникновение самой болезни. При этом исследовании использовались мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани.

По прогнозам, заболеваемость БА стремительно возрастет в течение следующих 30 лет, что приведет к значительному увеличению расходов на терапию и проблем, связанных с уходом за такими больными. Таким образом, разработка эффективного лечения, с учетом его экономической составляющей, имеет большое значение.

Несмотря на то, что на сегодняшний день нет конкретного лекарства для полного излечения данной болезнью, существующие данные создают базу для оптимистического прогноза, возможно, новые лекарства станут началом новой эры в медицине, где не будет места болезни Альцгеймера.

Список используемой литературы

1. ВОЗ Информационный бюллетень N°362, 2012 г.
2. С. И. Гаврилова/Болезнь Альцгеймера: современные подходы к диагностике и лечению/Изд.: Клиническая фармакология и терапия -2002г-7с
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112-2117.
4. Qiu C, Kivipelto M, Fratiglioni L. Preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med* 2011;154(3):211; p. 212-213
5. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):380-385.
6. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J (June 2004). «The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD». *Neurology* 62 (11): 1984–9.
7. Waldemar G. Nielsen TR., Demens hos etniske minoriteter, *Ugeskrift for Laeger* 172(20):1527-31.2010
8. <http://www.alz.co.uk/adi/pdf/prevalence.pdf>