



Болест на Алцхаймер – възможности на съвременната фармакотерапия

Гл. ас. Ирина Николова, доц. Николай Данчев

*Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“,
Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София*

Невродегенеративните заболявания (от гръцки *νέυρο-*, *пéυго-*, „невро“ и латински *dégenerāre*, „намалява“ или „влошава“) се характеризират с прогресивна загуба на специфични невронални клетки в централната нервна система. Промените обикновено започват месеци и дори години преди да се проявят симптомите на заболяването. Тези заболявания са разрушителна диагноза за пациентите и техните семейства. Невродегенеративните заболявания винаги са били едни от най-енигматичните и проблемни случаи в медицината. В дългогодишния процес на изучаването на невродегенеративните заболявания, днес за учените е ясно едно – в основата на тези заболявания лежат много фактори – генетични, ендогенни и екзогенни. Като рискови фактори за развитието на невродегенеративни заболявания могат да се отнесат аутоимунни, фамилната обремененост, екологични, вирусни, възраст и други фактори, като например диетата и замърсяването на околната среда.

Около 100 000 души по света умират всеки ден от заболявания, свързани с възрастта. С възрастта се развива невронална дегенерация и дисфункция на невромедиаторите в ЦНС. Случаите на тези заболявания и разходите по тяхното лечение се увеличават в световен мащаб, включително и в България. Болестта на Алцхаймер засяга около 10% от населението над 65-годишна възраст и около 30–40% при тези над 85 години. В световен мащаб броят на пациентите се увеличава и към 2025 г. се очаква той да нарасне на 35 млн., а разходите за лечение и обслужване на болните да достигнат трилиони долари, което значително натоварва здравните каси.

Болестта на Алцхаймер е комплексно заболяване и най-честата причина за деменция след 65-годишна възраст. Болестта се развива бавно и обикновено диагнозата се поставя 1–3 години след началото на заболяването. Първият клиничен симптом на заболяването е **антероградна амнезия** (намалена кратко-временна памет), изолирана или пък съчетана с нарушения на речта. Болестта постепенно напредва към развитието на синдром, съчетаващ **афазия** (моторно или сензорно нарушение на речта), **апраксия** (невъзможност за извършване

на сложни произволни движения) и **агнозия** (нарушен процес на разпознаване на зрителни, слухови или тактилни въздействия).⁹ Един от най-тежките симптоми е **анозогнозията** (селективно невъзприемане на собствения дефект/дефицит). Болестта на Алцхаймер е уникално медицинско състояние, при което самите пациенти не търсят лекарска помощ, а това се прави от техните близки. В късните стадии на заболяването пациентите не могат да извършват самостоятелно ежедневните хигиенни дейности, като къпане, хранене, обличане) и често се наблюдава депресия и генерализирана тревожност. Прогресивното влошаване води до състояние на тежка деменция и болният остава прикован на легло, а смъртта настъпва 7–10 години след началото на заболяването. Наблюдават се изключително големи интериндивидуални различия в прогресията на заболяването.¹¹

Рискови фактори за развитието на болестта

Много фактори играят роля за развитие на заболяването. На първо място това са напредналата възраст и фамилната обремененост. Пациентите с кардиоаскулярни заболявания, захарен диабет, както и повишените нива на хомоцистеин са рискови фактори за развитието на заболяването. От друга страна хроничният прием на някои лекарства, като естрогени, НСПВС и статините, както и тютюнопушенето, са свързани с понижен риск от болест на Алцхаймер. Същото се наблюдава и при упражняването на интелектуален труд.

В патогенезата на болестта основна роля играе пептидът бета-амилоид, който *in vitro* е невротоксичен и води до клетъчна смърт. Доказано е, че мутации в прекурсорния амилоиден протеин и нарушения в ензима гамасекретаза водят до по-ранна проява на болестта. Доказана е и ролята на оксидативния стрес и по-специално ролята на бета-амилоида в продукцията на реактивни кислородни радикали. Съществува и алтернативна хипотеза за патофизиологията на



заболяването, която набляга на нарушения в тау протеина, ролята на тежките метали и алуминия, васкуларни фактори или вирусни инфекции.

Терапия

Във връзка с етиологията и патогенезата на болестта на Алцхаймер са разработени няколко терапевтични подхода:

✦ **Компенсаторна терапия** – включва лекарства, чието действие повишава количеството и/или ефектите на невромедиаторите (предимно АЦХ) в ЦНС (**donepezil, rivastigmine, galantamine**).

✦ **Невропротективна терапия** – включва лекарства, които притежават клетъчно-протективни ефекти спрямо невроните в главния мозък (**selegiline, memantine, citicoline**).

✦ **Ноотропни лекарства** – оказват пряко активиращо влияние върху интегралните механизми на мозъчната функция (**piracetam, pramiracetam**).

✦ **Вазоактивна терапия**, подобряваща кръвоснабдяването на мозъка (**Ginkgo biloba, Vitamin E**).

✦ **Противовъзпалителна терапия (НСПВС)**.

✦ **Хормонална терапия**.

Терапията на болестта на Алцхаймер бива първична и вторична. Лечението е симптоматично. Първичната терапия цели да стабилизира основните симптоми. Вторичната третира възбудата, депресията, безсънието.

Първична терапия

Патофизиологичните данни показват, че при болестта на Алцхаймер са намалени нивата на редица невромедиатори – серотонин, ПАБК, норадреналин и ацетилхолин, както и на соматостатин.¹ Най-силно изразени са клиничните прояви, свързани с намаленото ниво на ацетилхолин в коровите структури. Това дава основание за лечение с обратимите инхибитори на ензима ацетилхолинестераза – **donepezil, rivastigmine** и **galantamine**.^{4,7} Пациенти с начални форми на болест на Алцхаймер са потенциални кандидати за терапия с холинестеразни инхибитори.¹⁰ Хроничното приложение на холинестеразните инхибитори стабилизира когнитивния и функционалния статус на пациентите за 6–12 месеца. Нежеланите ефекти са главно от страна на стомашно-чревния тракт – загене, загуба на апетит, диария и по-рядко повръщане. Тези ефекти са строго дозозависими и по-чести в началото на терапията и при повишаване на дозата.

Donepezil е пиперидиново производно, което действа като селективен, обратим и неконкурентен инхибитор на ензима ацетилхолинестераза.⁸ Добре се резорбира след перорален прием и максимални плазмени концентрации се достигат на 3 часа. Donepezil се свързва с плазмените протеини в 96%. Метаболизира

се в черния дроб и се екскретира през бъбреците. Времето на полу-елиминаране е 70 часа. Donepezil намира приложение при лечение на лека до средно тежка форма на деменция при Алцхаймерова болест. Donepezil, прилаган в ранните стадии на заболяването в продължение на 3 години, забавя прогресията на болестта с 1 година, като се постига подобряване на когнитивните функции, което е установено в редица клинични проучвания. Прилага се в доза 5–10 mg веднъж дневно. Наблюдаваните нежелани ефекти са повишена стомашно-кисела секреция, загене, повръщане и безсъние.

Rivastigmine инхибира обратимо ензимите ацетил- и бутирил-холинестераза и по този начин повлиява нивата на ацетилхолин в мозъка.⁶ Бързо се резорбира в СЧТ, като максимални плазмени концентрации се достигат един час след перорална употреба. Бионаличността на ривастигмин е 40%. Фармакокинетиката му е нелинейна. Ривастигмин преминава добре през хемато-енцефалната бариера. С плазмените протеини се свързва в 40%. Метаболизира се в черния дроб и се екскретира през бъбреците. Притежава кратко време на полуелиминаране (от порядъка на един час), но ацетилхолинестеразната инхибиция продължава около 8–10 часа. Намира приложение при лечението на лека до средно тежка форма на Алцхаймерова болест. Първоначално се приема в доза 1.5 mg 2 пъти дневно по време на хранене, като дозата постепенно се повишава до 6–12 mg дневно. Особено добре повлиява когнитивните нарушения при деменция. Наблюдаваните нежелани ефекти включват загене и повръщане, анорексия, диспепсия, астения и загуба на тегло.

Galantamine е фенантридиново алкалоид, изолиран от *Galanthus nivalis* (блатно кокиче). Получава се и синтетично. Галантамин може да се разглежда като най-древното ноотропно средство, тъй като използването на *Galanthus nivalis* датира още от времето на Одисей. Освен като обратим ацетилхолинестеразен инхибитор, галантамин възбужда никотиновите рецептори, свързвайки се алостерично с тях. Въведен е в клиничната практика преди повече от 40 години. Приема се първоначално в по-ниски дози (4 mg 2 пъти дневно) за един месец, като дозата постепенно се увеличава до 24 mg дневно. Galantamine подобрява когнитивната функция, ежедневните дейности и поведенческите симптоми. Нежеланите реакции включват загене, повръщане, диария, нарушение на съня.

Memantine е неконкурентен рецепторен антагонист на възбудната аминокиселина *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Предполага се, че глутаматергичната свръхстимулация в мозъка играе роля в патогенетичния цикъл на болестта на Алцхаймер. В клинични проучвания е установено, че мемантин забавя прогресията на заболяването. Пациентите в напреднал стадий трябва да получават мемантин заедно с холинестеразен инхибитор.²



Selegiline (антипаркинсоново лекарство, селективен инхибитор на ензима MAO B) и **Vitamin E** (класически антиоксидант) се използват като клетъчно-протективни средства. С тях се постига намаляване на невроналната дегенерация като резултат от техните антиоксидантни ефекти.

Citicoline е есенциален прекурсор в синтеза на фосфатидилхолин, основният компонент на сивото мозъчно вещество. Citicoline подпомага синтеза на невромедиаторите (ацетилхолин, допамин), възстановява фосфолипидното съдържание в мозъка и проявява невропротективни ефекти.³

Ginkgo biloba съдържащите продукти повишават способността за запаметяване като, подобряват мозъчния кръвоток.

В терапията на болестта на Алцхаймер място намират и ноотропните лекарства. Понятието „**ноотропни**“ е дадено през 1977 г. от Giurgea и Salama с въвеждането в практиката на първото ноотропно средство, пирацетам. Според тях това са вещества, които оказват пряко активиращо влияние върху интегралните механизми на мозъчната функция. През последните години представите за ноотропни средства претърпяха определени промени. Все по-често се говори за съединения с ноотропен тип на действие – съединения, които повишават устойчивостта на ЦНС спрямо вредни въздействия и освен това подобряват процесите на памет и обучение. Тук спадат **piracetam** и **pramiracetam**, които са циклизирани деривати на парааминобензоената киселина (ПАБК). Ноотропните лекарства проявяват следните фармакологични ефекти:

- ↑ Повишават устойчивостта на мозъчните клетки към различни вредни въздействия: хипоксия, исхемия, травма, интоксикации с алкохол, тежки метали или лекарствени и други токсични вещества.

- ↑ Отстраняват нарушенията в процесите на обучение и памет, наблюдавани при стареене, стрес, хипоксия или интоксикация с химични вещества.

- ↑ Подобряват процесите на обучение и памет (по-бързо заучаване и съхранение на паметовите следи).

- ↑ Подобряват взаимодействието между двете полукълба на мозъка и засилват коровия контрол върху подкоровите структури.

- ↑ Притежават специфични реологични свойства, изразяващи се в намаляване вискозитета на кръвта, следствие което се подобрява кръвооросването на мозъка.

Ефектите на ноотропните лекарства върху паметовите и мисловните процеси се свеждат до подобрена консолидация на паметта и повишена бързина на мисловните процеси при човека. Освен това някои ноотропи се отличават с изразено антихипоксично действие при различните видове хипоксия – те подобряват мозъчния кръвоток и повишават оползотворяването на кислорода и глюкозата в исхемичните зони на мозъка. Установено е, че някои от ноотропните лекарства повишават активността на аденлатциклазата и инхибират нуклеотидфосфатазата. В резултат на това те активират нуклеотидния биосинтез и повишават енергетичния потенциал на мозъчните клетки (за сметка на АТФ). Те усилват биосинтеза на ядрената РНК в главния мозък. Ноотропните лекарства не оказват пряко влияние върху невромедиаторните системи в мозъка (с изключение на ПАБК). Те се отличават с тесен спектър на терапевтични ефекти – само по отношение на някои мозъчни процеси. Техните специфични ефекти се реализират след многократно употреба (поне 1–2-месечна терапия).

Вторична терапия

Вторичната терапия включва и повлияване на депресията (често се използват **citalopram**, **paroxetine**, **sertraline**, **mirtazapine**, както и групи антидепресанти особено от групата на **SSRI**), тревожността (прилагат се **buprion**, **clonazepam**), агресията (използват се антипсихотици, като се предпочитат **quetiapine**, тъй като рядко предизвиква екстрапирамидна симптоматика) и терапия на безсънието.⁵

Съвременната фармакотерапия на невродегенеративните заболявания е с твърде ограничени възможности. Не съществува специфична терапия за нито едно невродегенеративно заболяване. Терапевтичният подход повлиява главно симптоматиката в различна степен и за различно дълъг период от време в зависимост от формата, степенята и прогресията на болестта. Бъдещето на терапията на болестта на Алцхаймер се състои в терапия на коморбидните състояния, като сърдечно-съдови заболявания, диабет, когнитивна терапия и повишена физическа активност, с цел превенция и забавяне развитието на заболяването.

Литература

1. Cummings JL. Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009 Sep; 5(5):406–18.
2. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007 Jan; 3(1):7–17.
3. Garcia-Cobos R, Frank-Garcia A, Gutierrez-Fernandez M, Diaz-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J Neurol Sci* 2010 Dec 15; 299(1–2):188–92.
4. Liston DR, Nielsen JA, Villalobos A, Chapin D, Jones SB, Hubbard ST, Shalaby IA, Ramirez A, Nason D, White WF. Pharmacology of selective acetylcholinesterase inhibitors: implications for use in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004 Feb 13; 486(1):9–17.
5. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry* 2002 Aug 1; 52(3):243–52.
6. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998 Jul–Aug; 20(4):634–47.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.