БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: современные исследования, достижения и перспективы

По материалам Международного симпозиума по неврологии (США, Калифорния, Сан-Диего, 25-28 апреля 2013 г.)

В апреле 2013 г. в Сан-Диего (Южная Калифорния, США) прошел Международный симпозиум по неврологии, организованный специалистами из Европы и Латинской Америки (ELANS). В этом городе также расположена штаб-квартира исследовательского подразделения «ЭВЕР Нейро Фарма» – компании «Нейропор» (Neuropore). Более 120 делегатов из 18 стран приняли участие в работе симпозиума, на котором обсуждались важнейшие вопросы исследований, эпидемиологии, диагностики и инноваций в терапии болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции.

Ниже представлены краткие обзоры всех докладов, освещенных на мероприятии.

БА: как противостоять ее глобальному бремени?

М. Герра (Перу), вице-президент Ассоциации болезни Альцгеймера и других видов деменции в Перу (APEAD), в своем докладе привела данные о прогнозируемой динамике удельного веса пожилого населения в развивающихся странах. Так, к 2050 г. пропорция населения в возрасте ≥ 60 лет превысит 80%. Наиболее выраженной эта тенденция будет в странах Латинской Америки, Азии и Карибского бассейна – регионах с наиболее проблематичной социально-экономической ситуацией. Эти данные необходимо учесть при проведении оценки социально-экономического бремени, налагаемого БА в этих странах.

Д. Акоста (Доминиканская Республика), доктор медицины, специализируется на общей психиатрии с дальнейшей квалификацией в гериатрической психиатрии. Так, она подчеркнула важную роль Международной ассоциации болезни Альцгеймера, оказывающей помощь в организации и становлении национальных рекомендаций по БА. Была подчеркнута значимость повышения уровня осведомленности о БА, особенно в странах с низким и средним экономическим развитием, поскольку экономическое бремя БА в этих странах особенно велико. Также доктор Акоста обратилась к участникам симпозиума ELANS с просьбой поддержать Международную ассоциацию болезни Альцгеймера и ее благородные цели. Вместе с тем она призвала медицинскую общественность стремиться к совершенствованию лечения данного заболевания.

Использование биомаркеров в диагностике деменции

Доктор Ф. Мена (Мексика) рассказал об определении биомаркеров, свойств и количественных параметров, которые являются объективными индикаторами наличия патологии, а также прогностическими признаками эффекта от терапии. Было разъяснено потенциальное значение отображения β-амилоида и внутриклеточных биомаркеров в диагностике БА как путь к ее удешевлению в будущем.

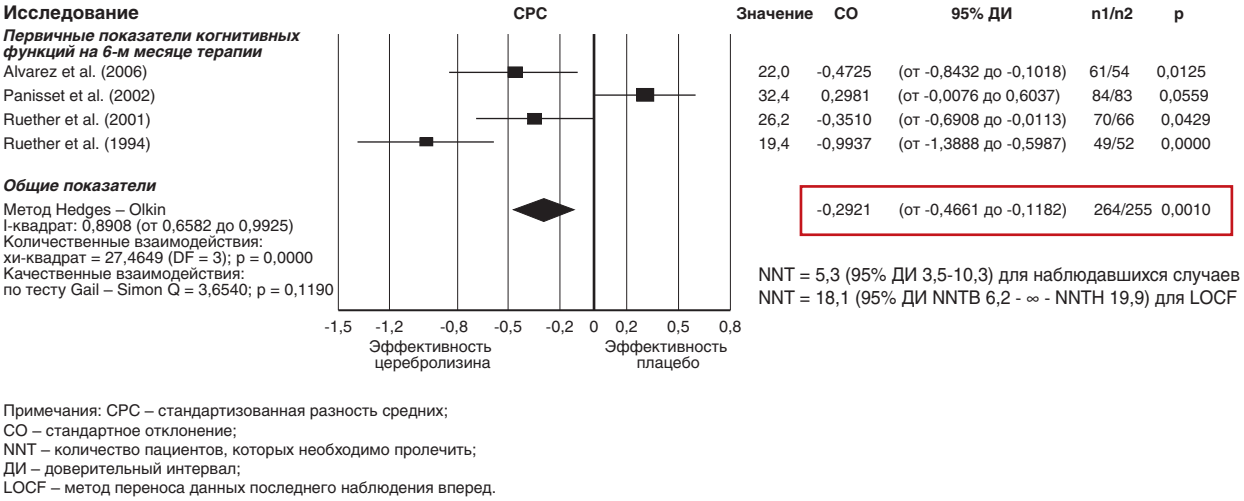
Различные типы деменции: есть ли смысл в дифференциальной диагностике?

Доктор К. Дзунига (Мексика) рассказал о различных типах деменции и необходимости проведения дифференциальной диагностики. По его мнению, существующая классификация деменции, принятая Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта, разделяющая деменцию на кортикальную и субкортикальную, а также на первичную и вторичную, не вполне удобна в повседневной клинической практике. Д-р Дзунига считает, что мультимодальная классификация СД и БА лучше сочетается с МРТ и молекулярным нейроимеджингом.

Возможности лечения БА с патофизиологической точки зрения

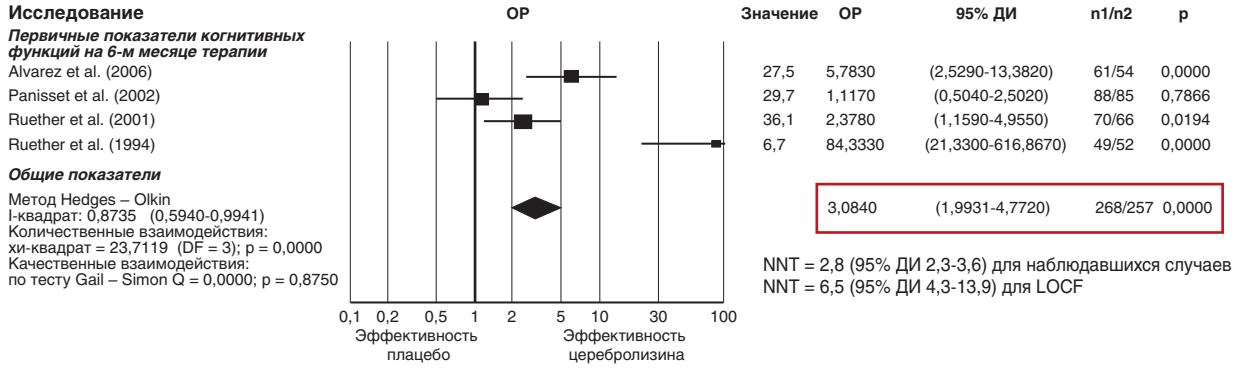
Профессор Э. Маслайа (США) из отдела нейронаук и патологии Университета Калифорнии (Сан-Диего, США) предложил рассматривать применение церебролизина при БА с патофизиологической точки зрения.

Все больше исследований показывают, что превентивное/доклиническое использование церебролизина



Примечания: CPC – стандартизованная разность средних;
CO – стандартное отклонение;
NNT – количество пациентов, которых необходимо пролечить;
ДИ – доверительный интервал;
LOCF – метод переноса данных последнего наблюдения вперед.

Рис. 1. Первичные показатели когнитивной сферы при применении церебролизина в дозе 30 мл в сравнении с плацебо



Примечания: OP – относительный риск;
NNT – количество пациентов, которых необходимо пролечить;
ДИ – доверительный интервал;
LOCF – метод переноса данных последнего наблюдения вперед.

Рис. 2. Изменения общего клинического впечатления при применении церебролизина в дозе 30 мл в сравнении с плацебо

открывает новые возможности в борьбе с БА. Церебролизин способен корректировать нейродегенеративные патологические процессы в гиппокампе за счет снижения образования тау-протеина в уязвимых нейрональных зонах. Нейротрофический эффект церебролизина нивелируется уже через 3 месяца после лечения и полностью исчезает через 6 месяцев.

Кроме того, церебролизин защищает стволовые клетки, трансплантированные в мозг APP-мышей, от токсического воздействия β-амилоида.

Несмотря на то, что все эти новые терапевтические варианты церебролизина при БА еще недостаточно исследованы, возможности его применения как лекарственного средства при данном заболевании являются оптимистичными.

Терапевтические задачи для когнитивной и поведенческой сфер

С. Готье, директор исследовательского подразделения по болезни Альцгеймера, профессор Центра исследований в области старения Университета Макгилла (Монреаль, Квебек, Канада), в своем выступлении сосредоточился на базовых сферах при БА – когнитивной, поведенческой и функциональной, в свете рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Важно четко понимать ключевые доказательства, полученные в ходе РКИ, совместно с обобщенными данными и метаанализами, поскольку такие результаты часто приводят к модификации клинических протоколов. Задача заключается в адекватной адаптации этих сведений для клинической практики.

Далее профессор Готье представил данные нового метаанализа релевантных клинических испытаний по церебролизину. Так, было отобрано шесть исследований, общее количество пациентов – 810 человек. Поскольку два испытания имели достаточно короткий период наблюдения, результаты, которые продемонстрировали долгосрочные эффекты церебролизина, касались группы из 600 пациентов, включенных в четыре исследования (рис. 1, 2).

Полученные долгосрочные данные в целом положительные и оптимистичные (особенно при сравнении эффективности церебролизина и отрицательных эффектов ингибиторов холинэстеразы). Однако необходимо проведение более крупных РКИ для подтверждения результатов этого метаанализа.

Таблица. Сравнительные данные по основным исследованиям церебролизина и мемантина

	Мемантин (Reisberg, 2003)	Церебролизин (Ruether, 2001)
Дизайн исследования	Проспективное двойное слепое рандомизированное параллельное контролируемое плацебо	Проспективное двойное слепое рандомизированное параллельное контролируемое плацебо
	Мемантин в сравнении с плацебо	Церебролизин в сравнении с плацебо
Многоцентровое	31 центр в США	9 центров в Европе
Количество пациентов	126	149
Переменные эффективности	CIBIC+, ADCS-ADL, MMSE,SIB, FAST, NPI	ADAS-cog, CGI
Продолжительность исследования	28 недель	28 недель
Изменения относительно исходных данных	1 балл по MMSE 6 баллов по SIB 0 баллов по CIBIC+	ADAS-cog: 2,1 балла для церебролизина (3,2 балла *vs* плацебо)
FDA	Утвержден	Не утвержден

Примечания: CIBIC+ – шкала оценки состояния пациентов на основании впечатления врача и лиц, ухаживающих за пациентами; ADCS-ADL – опросник для оценки повседневной активности при болезни Альцгеймера; SIB – шкала оценки когнитивных функций при тяжелой деменции; FAST – шкала функциональных стадий деменции альцгеймеровского типа; NPI – психоневрологический опросник; ADAS-cog – шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера; CGI – шкала общего клинического впечатления.

Взгляд на новые фармакологические исследования

Профессор Р.Ф. Аллегри из отдела когнитивной неврологии, нейропсихиатрии и нейропсихологии Института неврологических исследований Рауля Карреа (Буэнос-Айрес, Аргентина) описал дизайн нового клинического исследования церебролизина и донепезила.

В международном (страны Европы и Латинской Америки) мультицентровом двойном слепом активно контролируемом в параллельных группах РКИ оценивают 510 пациентов с умеренными проявлениями БА. В исследовании планируется использовать четыре лечебных цикла церебролизина с длительными перерывами, донепезил будет применяться непрерывно на протяжении более одного года.

Так, предварительно выполненное рандомизированное контролируемое плацебо испытание эффективности церебролизина у пациентов с умеренной БА уже показало положительные результаты, которые свидетельствуют о том, что препарат улучшает общие и когнитивные функции, а также снижает нейропсихотическую симптоматику.

Исследование стартует с включения первого пациента в сентябре 2013 г., окончание ожидается в конце 2016 г.

Доктор Аллегри продемонстрировал интересные сравнительные данные по основным исследованиям церебролизина и мемантина (таблица). Он отметил, что мемантин получил одобрение в США на основании хорошо организованного, но сравнительно небольшого клинического испытания, что свидетельствует о том, что положительный эффект церебролизина также подтвердится, если в новом исследовании будет доказано объективное улучшение в группе пациентов с БА по главным критериям эффективности.

После исследований: регулярная клиническая практика

П. Фуэнтес, А. Масиас, А. Мименца и Д. Зюйн в формате дискуссии круглого стола обсудили клиническую практику лечения БА. Эксперты рассказали о собственном практическом опыте применения церебролизина у больных БА, оценки влияния различных препаратов на состояние пациентов, а также определения нейробиологических эффектов церебролизина.

Общее мнение экспертов таково, что церебролизин действительно обладает высокой эффективностью с потенциальным болезнь-модифицирующим действием, что было продемонстрировано аудитории одним из специалистов на примере конкретного пациента – 74-летнего мужчины, получавшего три лечебных курса церебролизина в период с ноября 2011 по июль 2012 гг. Проведенный нейропсихологический тест показал улучшение внимания, памяти и концентрации, в то время как другие параметры теста (кроме медленного ухудшения визуальной памяти) остались на том же уровне. Данный результат, по общему мнению экспертного совета и участников симпозиума, соответствует их собственным клиническим наблюдениям.

Церебролизин при сосудистой деменции – текущая ситуация и пути развития

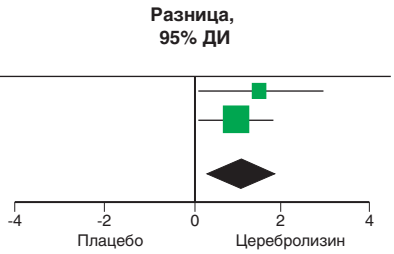
Работа симпозиума ELANS была официально завершена докладом А. Гехт – заслуженного врача РФ, профессора кафедры неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, ученого секретаря Европейской комиссии по эпилепсии и Российского общества неврологов. Доклад назывался «Церебролизин при сосудистой деменции – текущая ситуация и пути развития», в ходе которого был представлен кокрановский обзор по сосудистой деменции.

Профессор Гехт как главный исследователь в одном из клинических испытаний разъяснила методологию обзора. Так, шесть исследований с участием 597 пациентов соответствовали стандартам надлежащей клинической практики и строгим требованиям к доказательности, предъявляемым Кокрановским центром.

Результаты испытаний демонстрируют положительный эффект церебролизина на когнитивную и общую сферы деятельности у пациентов пожилого возраста с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени выраженности. Метаанализ шести исследований выявил преимущество церебролизина во влиянии на общие когнитивные функции, определенные по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и когнитивной подшкале оценочной шкалы нарушений при болезни

Исследование или подгруппа	Церебролизин: Среднее значение	Церебролизин: СО	Церебролизин: Общее количество	Плацебо: Среднее значение	Плацебо: СО	Плацебо: Общее количество	%	Разница, 95% ДИ
Guekht, 2011	4,653	5,7	117	3,168	5,405	115	25,9	1,48 (0,06, 2,91)
Xiao, 1999	2,68	2,61	75	1,72	2,61	72	74,1	0,96 (0,12, 1,80)
Общий показатель (95% ДИ)			**192**			**187**	**100**	**1,10 (0,37, 1,82)**

Гетерогенность: хи-квадрат = 0,36, DF = 1 (p = 0,54), I-квадрат = 0%
Побочные эффекты: Z = 2,96 (p = 0,003)



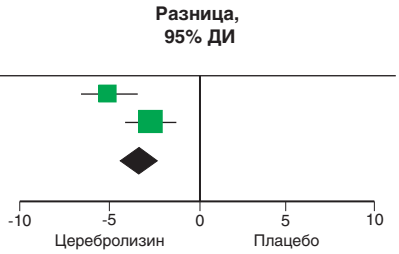
Метаанализ показал положительный эффект церебролизина (взвешенная разность средних – 1,10, 95% ДИ 0,37-1,82, p = 0,003)

Chen N et al. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1.

Рис. 3. Первичные результаты относительно когнитивных функций по MMSE

Исследование или подгруппа	Церебролизин: Среднее значение	Церебролизин: СО	Церебролизин: Общее количество	Плацебо: Среднее значение	Плацебо: СО	Плацебо: Общее количество	%	Разница, 95% ДИ
Guekht, 2011	-10,6	7,77	117	-4,49	8,13	115	43,7	-6,11 (-8,16, -4,06)
Muresanu, 2008	-2,41	2,71	31	-0,03	2,47	10	56,3	-2,38 (-4,18, -0,58)
Общий показатель (95% ДИ)			**148**			**125**	**100**	**-4,01 (-5,36, -2,66)**

Гетерогенность: хи-квадрат = 7,10, DF = 1 (p = 0,007), I-квадрат = 86%
Побочные эффекты: Z = 5,81 (p < 0,00001)



Метаанализ показал значительное превосходство церебролизина над плацебо (взвешенная разность средних – -4,01, 95% ДИ от -5,36 до -2,66, p < 0,00001)

Chen N et al. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1.

Рис. 4. Первичные результаты относительно когнитивных функций по ADAS-cog+

Альцгеймера (ADAS-cog+) (рис. 3, 4). Улучшался также общий клинический статус пациентов, выраженный в соответствующих величинах.

Авторы обзора рекомендовали проведение крупного полномасштабного РКИ по церебролизину прежде, чем он будет включен в стандарты лечения сосудистой деменции. В любом случае, с точки зрения клинической перспективы, церебролизин представляется оптимальным способом терапии данного заболевания.

Подготовила ***Ирина Сидоренко***

EVER NEURO PHARMA

XXI Всемирный неврологический конгресс

Вена, Австрия, 21-26 сентября 2013 г.

Официальный сателлитный симпозиум

«Возможности мультимодальной терапии при инсульте и деменции»