НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ в диагностике и терапии болезни Альцгеймера

По результатам Международной конференции Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (Дания, Копенгаген, 12-17 июля, 2014 г.)

В Копенгагене в рамках научно-исследовательской программы Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (AAIC) состоялся ежегодный неврологический симпозиум при поддержке фармацевтической компании «ЭВЕР Нейро Фарма». В докладах участников были освещены актуальные темы о новейших достижениях в лечении и раннем выявлении болезни Альцгеймера (БА), а также представлены новые перспективные данные о деменции.

А. Альварес (Ла-Корунья, Испания) посвятил свою тематическую секцию обсуждению результатов исследования влияния комбинированной терапии Церебролизином и донепезилом на содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови (Alvarez et al., 2014). Исследователь особо подчеркнул маркерное значение уровня BDNF при цереброваскулярных заболеваниях, травматических поражениях головного мозга и нейродегенерации. Ключевым патологическим механизмом при всех этих патологиях является нарушение нейротрофической регуляции на уровне нейроваскулярной единицы. Кроме того, профессор Альварес напомнил, что особое строение нейроваскулярной единицы обеспечивает регуляцию нейропластических процессов и восстановления головного мозга.

Масштабные исследования последних лет показали, что начало развития БА тесно связано с митохондриальной дисфункцией, индуцированной β-амилоидом, а также с дефицитом аксонального транспорта (*Neurobiology of Aging*, 2012).

Профессор Альварес также представил концепцию мультимодального нейротрофического лечения БА, состоящую в модуляции нейротрофичности, защите нейронов от вторичного повреждения и стимуляции естественных восстановительных процессов. Такими свойствами обладает Церебролизин – широко известный мультимодальный препарат с выраженными нейротрофическими свойствами (*Future Neurology*, 2013), досконально изученными в доклинических и клинических рандомизированных контролируемых испытаниях (*Drugs Today*, 2011) (рис. 1). В ходе исследований Церебролизин в комбинации с донепезилом в терапевтических дозах обеспечивали улучшение когнитивных функций, которые сохранялись длительно после завершения наблюдения.

Оценку когнитивного ответа на лечение Церебролизином в сочетании с донепезилом выполняли по когнитивной подшкале оценочной шкалы нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-cog+). Помимо прочего, монотерапия Церебролизином показала схожие результаты по клиническому опроснику общего впечатления плюс опрос опекуна (CIBIC+), как и комбинированное лечение. Количество пациентов, ответивших на терапию, по когнитивным показателям и общему исходу было также наибольшим в группе комбинированного лечения. Более того, терапевтический ответ на сочетанный прием

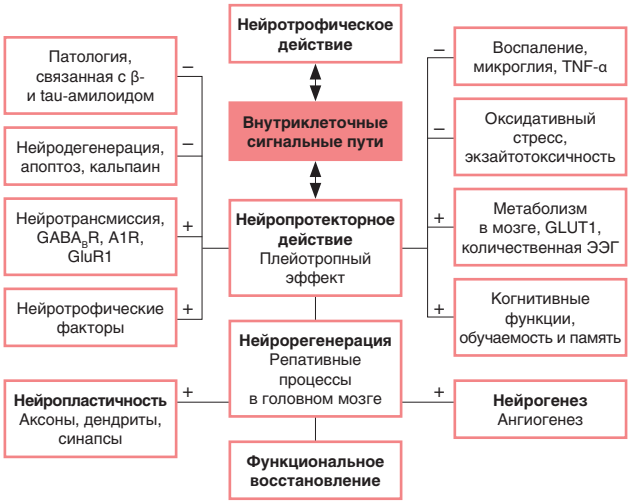


Рис. 1. Церебролизин как препарат с нейротрофической активностью для мультимодального лечения БА (*Future Neurology*, 2013)

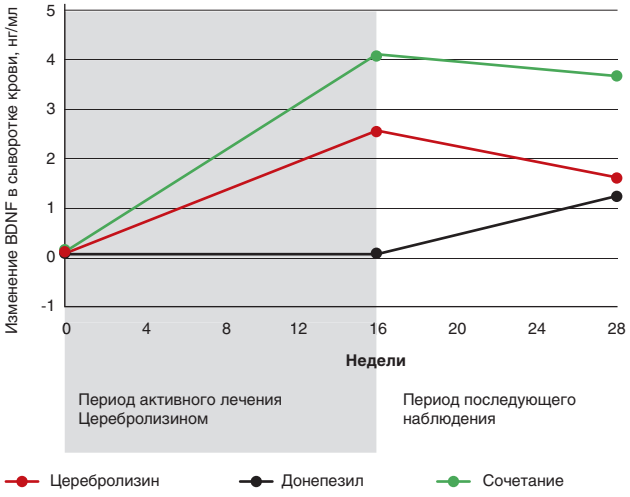
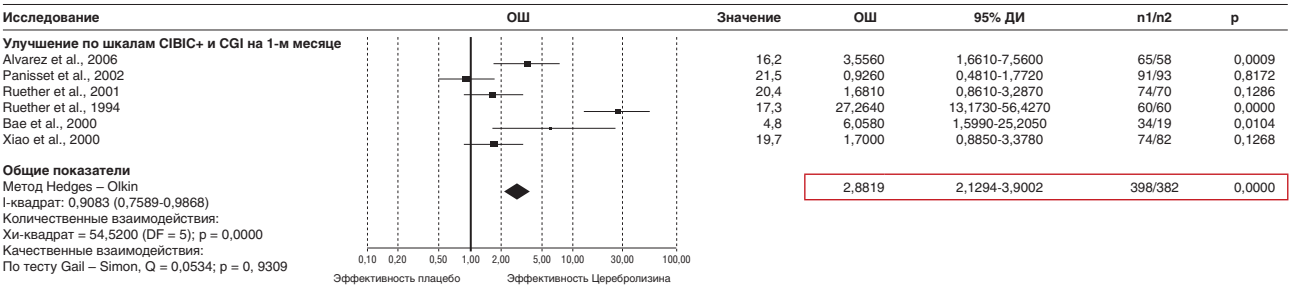


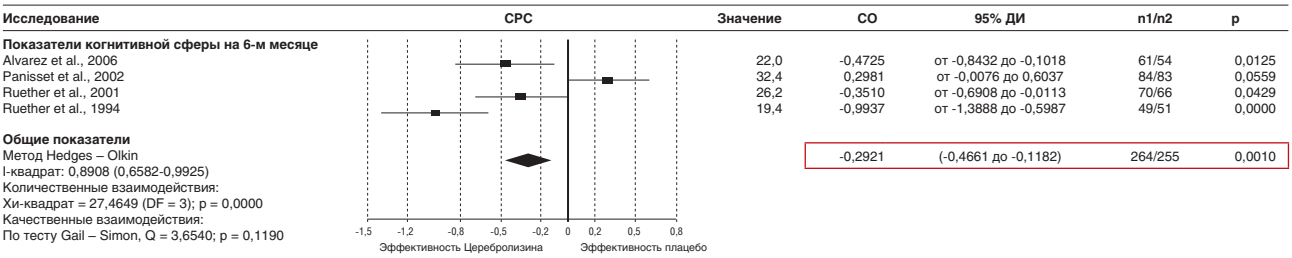
Рис. 2. Влияние комбинированной терапии Церебролизином и донепезилом на стойкое повышение уровня BDNF в сыворотке крови (*Drugs Today*, 2011)



NNT = 3,1 (95% ДИ 2,6-3,8) для ОС и LOCF

Рис. 2. Краткосрочный эффект при приеме Церебролизина в дозе 30 мг в сравнении с плацебо по шкалам CIBIC+ и CGI (Gauthier et al., 2014)

Примечания: ДИ – доверительный интервал; LOCF – метод переноса данных последнего наблюдения вперед.



NNT = 5,3 (95% ДИ 3,5-10,3) для ОС, NNT = 18,1 (95% ДИ NNTB 6,2 - ∞ - NNTH 19,9) для LOCF

Рис. 3. Долгосрочный эффект при приеме Церебролизина в дозе 30 мг в сравнении с плацебо для первичных показателей когнитивной сферы (Gauthier et al., 2014)

Примечания: СРС – стандартизированная разность средних; СО – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; LOCF – метод переноса данных последнего наблюдения вперед.

Церебролизина и донепезила удерживался на протяжении всего периода наблюдения.

Клинические наблюдения коррелируют со значениями сывороточного уровня BDNF (*Drugs Today*, 2011). В ходе исследования выявлено, что в результате комбинированной терапии Церебролизином и донепезилом в сыворотке пациентов с БА повышалась концентрация BDNF, вероятно, вследствие того, что Церебролизин стимулировал экспрессию фактора роста нейронов и снижал холинергический дефицит путем увеличения продолжительности жизни холинергических нейронов (*Journal of Neuroscience Research*, 2013) (рис. 2).

Докладчик подчеркнул, что после лечения пациентов с БА комбинацией Церебролизина с донепезилом на фоне выраженного длительного повышения BDNF отмечено лучшее когнитивное и общее функциональное восстановление на протяжении всего периода наблюдения. Эти данные свидетельствуют о синергии Церебролизина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы в улучшении клинических результатов (в том числе, за счет стимуляции синтеза BDNF), что дает потенциальный длительный устойчивый эффект от комбинированной терапии.

Доклад С. Готье, профессора Центра исследований в области геронтологии при Университете Макгилла (Монреаль, Канада), директора исследовательского отделения по разработке новых возможностей диагностики и лечения болезни Альцгеймера, был посвящен новому метаанализу шести рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследований эффективности и безопасности применения Церебролизина при БА (Gauthier et al., 2014). Методология меаанализа позволила объективно и с высокой достоверностью оценить клинические результаты терапии Церебролизином (рис. 3, 4).

В исследованиях использовались следующие критерии эффективности: CIBIC+, шкала общего клинического впечатления (CGI, раздел 2), шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (ADAS-cog, 11 пунктов), ADAS-cog+ (14 пунктов), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и тест соединения цифр (ZVT) – тест на зрительно-моторную координацию.

Первичные критерии оценки: общая клиническая оценка (1), когнитивный результат (2) и общая эффективность: (1)+(2).

Временными точками оценки являлись краткосрочные результаты спустя 1 месяц (в 6 исследованиях) и долгосрочные – после 6 месяцев (в 4 исследованиях).

Для оценки безопасности в каждый конкретный момент времени были выбраны следующие критерии:

- отношение шансов (ОШ): краткосрочные результаты (через 1 месяц) отсутствовали в связи с нехваткой данных для анализа; долгосрочные результаты через 6 месяцев; смешанный метаанализ (во всех исследованиях);
- количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения результата (NNT): краткосрочные результаты через 1 месяц; долгосрочные результаты после 6 месяцев; смешанный метаанализ (во всех исследованиях).

Результаты проведенного метаанализа доказывают эффективность препарата Церебролизин в дозе 30 мл/сут по сравнению с плацебо у пациентов с легкой и умеренной стадией БА. Кроме того, в ходе метаанализа была подтверждена безопасность применения Церебролизина.

Подводя итоги, профессор Готье сделал вывод, что препарат Церебролизин оказывает общий положительный эффект и имеет благоприятное соотношение риск – польза у пациентов с БА. Таким образом, клиницистам следует рассматривать Церебролизин в качестве терапевтического средства в лечении легкой и умеренной стадии БА.

Подготовила ***Лариса Калашник***