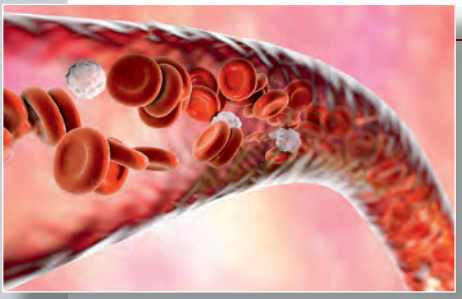

www.neuronews.com.ua

Зміни регіональної церебральної перфузії після лікування ніцерголіном хворих із ранньою стадією хвороби Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера є найпоширенішою формою деменції і клінічно характеризується вираженим дефіцитом когнітивних функцій. Крім того, для пацієнтів із вказаною нозологією характерне суттєве погіршення церебральної перфузії. До вашої уваги наведено огляд статті J. Im. Jooyeon et al. «Changes in Regional Cerebral Perfusion after Nicergoline Treatment in Early Alzheimer's Disease: A Pilot Study», що була опублікована в *Dement Neurocogn Disord* (2017;16(4):104–109), у якій автори проаналізували вплив ніцерголіну на регіональний мозковий кровотік у пацієнтів із ранньою стадією хвороби Альцгеймера.

Незважаючи на відмінності в етіології, хвороба Альцгеймера (ХА) та судинна деменція часто співіснують і мають перекриті чинники ризику та клінічні ознаки. Крім літнього віку, при ХА до них включають гіпертонію, захворювання периферичних артерій, серцево-судинні хвороби, діабет і куріння, до того ж механізми, що лежать в основі ХА, здається, тісно пов'язані з судинними факторами (Skoog et al., 1999).

Ніцерголін є похідним ерголіну, який застосовують для лікування деменції та інших вікових когнітивних дисфункцій (Winblad et al., 2000). Попри те, що спочатку ніцерголін позиціонували більше як судинорозширювальний засіб і, головним чином, рекомендували при цереброваскулярних захворюваннях, він має ширший спектр фармакологічних і клінічних властивостей, що дає змогу використовувати його при різних формах деменції, зокрема АХ. Результати рандомізованих контрольних досліджень щодо терапевтичної ефективності ніцерголіну у хворих на деменцію продемонстрували, що лікування ніцерголіном було асоційоване з покращенням або профілактикою погіршення когнітивних функцій (Bracco et al., 1999; Crook, 1997; Winblad et al., 2001), а також такий ефект мали в пацієнтів із сенільною, судинною або змішаними типами деменції.

Чинить вплив ніцерголін як на молекулярні, так і клітинні механізми патофізіології деменції. У випробуваннях *in vitro* та дослідженнях за участю тварин повідомляли, що ніцерголін діє як антагоніст α1-адренорецепторів, зумовлюючи в такий спосіб збільшення вазодилатації та кровотоку (Winblad et al., 2008), холінергічної нейротрансмісії (Carfagna et al., 1995; McArthur et al., 1997; Ogawa et al., 1993), підвищуючи обмін норадреналіну та допаміну (Moretti et al., 1988), мозковий метаболізм (Le Poncin-Lafitte et al., 1984; Miccheli et al., 2008) і стимулюючи механізми нейропротекції (Caraci et al., 2005; Mizuno et al., 2005; Sortino et al., 1999). Зазначено, що ніцерголін покращує механізми трансдукції сигналів у клітинах зрілих тварин. Як одноразово, так і при тривалому пероральному застосуванні препарату спостерігали підвищення метаболізму базального та агоніст-чутливого фосфоінозитиду. Також ніцерголін підвищує активність і перенесення до ділянки мембрани кальцій-залежних ізоформ протеїнкінази С.

Хоча терапевтичні ефекти дії ніцерголіну при ХА достатньо вивчені, його вплив саме на церебральну перфузію пацієнтів із згаданою патологією залишається незрозумілим, а тому метою цього дослідження стало з'ясування впливу ніцерголіну на регіональний мозковий кровотік (РМК) у пацієнтів із ранньою стадією ХА, послуговуючись даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT).

Матеріали та методи дослідження

В дослідження включено16 пацієнтів із ХА, які перебували на лікуванні в госпіталі Святої Марії (Інчхон, Корея). Діагноз ХА встановлено відповідно до діагностичних критеріїв DSM-IV, Національного інституту неврологічних і комунікативних розладів та інсульту (NINDS) і Асоціації хвороби Альцгеймера (ADRDA) (McKhann et al., 1984). Особи, які мали в анамнезі травми голови, епілепсії, інсульти, змішану або судинну деменції, ознаки ураження головного мозку згідно з даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), а також інші неврологічні або психічні розлади, були виключені з дослідження. Пацієнти отримували ніцерголін перорально у дозуванні 30 мг двічі на день у середньому 1,5 року. До того ж усі учасники проходили лікування інгібіторами ацетилхолінестерази (IAXE). Оцінка безпеки терапевтичних заходів включала моніторинг несприятливих подій, життєво важливих функцій, фізикальне обстеження, електрокардіографію та лабораторні дослідження.

Так, усі пацієнти пройшли комплексне клінічне оцінювання, зокрема детальний збір анамнезу хвороби і неврологічне обстеження. Загальний рівень когнітивного функціонування визначали за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE). В дослідженні використовували шкалу клінічної оцінки тяжкості деменції (CDR), шкалу сумарної оцінки клінічної тяжкості деменції (CDR-SB) і шкалу глобального погіршення когнітивних функцій (GDS). Для оцінювання функціонального статусу хворого послуговувалися індексом активності в повсякденному житті (шкала Бартел) та інструментальної повсякденної активності (IADL), а для оцінки симптомів депресії — геріатричною шкалою депресії (GDS-D).

Знімки SPECT виконували за допомогою дводетекторної гамма-камери (Discovery NM640, GE Healthcare, Milwaukee, WI, США) на базовому та подальших візитах. Сканування здійснювали приблизно через 40 хв після болюсної внутрішньовенної ін'єкції гексаметилпропіленаміну оксима, міченого 99mTc-пертехнетатом.

Результати дослідження та їх обговорення

Шістнадцять пацієнтів (6 чоловіків і 10 жінок) із ранніми стадіями ХА були залучені до дослідження, середній вік учасників на початку — 77,0 ± 6,4 років. Середня тривалість між початковою та наступною оцінками становила 1,5 ± 0,5 роки. Показники за шкалою клінічної оцінки тяжкості деменції (CDR) залишалися незмінними протягом усього досліджуваного періоду.

Зміни від базової до наступної оцінки за MMSE ($t = -0,11$; $p = 0,91$), CDR-SB ($t = -1,84$; $p = 0,09$), GDS ($z = -1,00$; $p = 0,32$), IADL–C ($t = -0,26$; $p = 0,80$), IADL-P ($t = -1,16$; $p = 0,26$), GDS- D ($z = -0,57$; $p = 0,57$), рівень індексу Бартеля ($z = 1,84$; $p = 0,07$) є незначущими.

Результати аналізу зображень SPECT продемонстрували значне підвищення рівня регіонального мозкового кровотоку в лівій верхній передній звивині ($t = 4,90$; $p < 0,001$; розмір кластера = 465 вокселів), лівій постцентральній звивині ($t = 5,16$; $p < 0,001$; розмір кластера = 112 вокселів) і лівій прецентральній звивині ($t = 4,56$, $p < 0,001$; розмір кластера = 105 вокселів) порівняно з вихідними даними. Суттєвого зниження рівня регіонального мозкового кровотоку не виявлено.

Погіршення церебральної перфузії та когнітивних показників є характерними для ХА. Дані попередніх поздовжніх досліджень засвідчили глобальне зниження рівня регіонального мозкового кровотоку (Kogure et al., 2000), а також когнітивної та нейропсихіатричної продуктивності протягом року у хворих на ХА (Benoit et al., 2005; Burns et al., 1991).

Дослідивши вплив ніцерголіну на рівень церебральної перфузії у пацієнтів із ранньою стадією ХА, J. Im. Jooyeon et al. (2017) встановили, що лікування вказаним препаратом було асоційоване з підвищенням рівня відносного регіонального мозкового кровотоку в лівій верхній передній звивині, лівій постцентральній і лівій прецентральній звивинах. Істотних відмінностей у клінічних показниках порівняно з вихідним рівнем не спостерігалось. Отримані результати дають змогу припустити, що ніцерголін може мати позитивний ефект при ХА, діючи на дегенеративні процеси.

Автори зауважили, що лікування ніцерголіном асоційоване з покращенням перфузії регіонального мозкового кровотоку у фронтальній і тім'яній ділянках пацієнтів із ранніми стадіями ХА. Зокрема, найбільший кластер знайдено у верхній фронтальній звивині, яка пов'язана з такими вищими когнітивними функціями, як робоча пам'ять (Boisgueheneuc et al., 2006). Крім того, в процесі дослідження виявили збільшення церебральної перфузії в лівій постцентральній і лівій прецентральній звивинах, які відповідають руховій і сенсорній зоні кори головно мозку. Хоча вивченню питання сенсорних і рухових дисфункцій при ХА приділяють відносно мало уваги, натомість останні дані свідчать про те, що вказані розлади можуть передувати когнітивним симптомам ХА (Albers et al., 2015). Можна вважати, що збільшення перфузії у фронтальній і парієтальній ділянках може затримати або запобігти поступовому погіршенню когнітивних функцій у разі ХА.

Висновки

Це перше наукове дослідження SPECT щодо аналізу змін мозкової перфузії, пов'язаних із прийомом ніцерголіну в пацієнтів із ранньою стадією ХА. Лікування ніцерголіном було асоційовано зі сприятливим результатом щодо церебральної перфузії на ранніх стадіях захворювання. Більше того, клінічні симптоми при згаданій нозології не погіршились під час дослідного періоду.

Враховуючи механізм дії ніцерголіну при ХА, необхідні подальші дослідження, що включають більші вибірки та контрольований плацебо дизайн, для підтвердження та висвітлення ефектів відповідного лікування.

Підготувала ***Ірина Сидоренко***