

GUEKHT A.B., MOESSLER H., NOVAK P.H., GUSEV E.I. от имени исследователей Церebroлизина

ЦЕРЕБРОЛИЗИН ПРИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ: УЛУЧШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПО ДАННЫМ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (Публикуется с сокращениями)

Резюме. До сегодняшнего дня американскими и европейскими органами власти не было одобрено ни одного препарата для лечения сосудистой деменции (СД), вследствие чего большое количество пациентов остается без эффективной терапии. Церebroлизин имеет хороший профиль безопасности и может быть эффективен при данной патологии. Мы выполнили крупное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 242 пациентов, соответствовавших критериям СД. В качестве первичных конечных точек исследования оценивали изменение в когнитивной сфере (по данным расширенной версии когнитивной подшкалы шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog+)) и общем клиническом функционировании (по данным шкалы оценки состояния пациентов на основании впечатления врача и лиц, ухаживающих за пациентами (CIBIC+)) к 24-й неделе лечения. Церebroлизин назначали внутривенно 1 раз в день в дозе 20 мл в дополнение к фоновой терапии ацетилсалициловой кислотой. В общей сложности было проведено 2 курса лечения Церebroлизином. В результате было обнаружено, что назначение Церebroлизина приводило к достоверному улучшению обеих первичных конечных точек исследования. Спустя 24 недели значение по шкале ADAS-cog+ улучшилось на 10,6 балла в группе Церebroлизина по сравнению с увеличением на 4,4 балла в плацебо-группе (разница пределов средних $-6,17$; $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо). По шкале CIBIC+ наблюдалось среднее улучшение до 2,84 балла в группе Церebroлизина и 3,68 балла в плацебо-группе; разница между видами терапии составила 0,84 балла ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо). Наличие более высоких частот в группе Церebroлизина было подтверждено также при проведении анализа среди респондеров (увеличение ≥ 4 баллов по шкале ADAS-cog+ относительно исходного уровня в группе Церebroлизина составило 82,1 %, в плацебо-группе — 52,2 %; наличие < 4 баллов по шкале CIBIC+ к 24-й неделе исследования наблюдалось соответственно у 75,3 и 37,4 % пациентов; комбинированное улучшение по шкале ADAS-cog+ (увеличение ≥ 4 баллов) и шкале CIBIC+ (наличие < 4 баллов) наблюдалось соответственно у 67,5 и 27,0 % пациентов). В группе Церebroлизина отношение шансов для достижения благоприятного ответа по шкале CIBIC+ (наличие < 4 баллов) составило 5,08 ($p < 0,05$), а отношение шансов для достижения благоприятного комбинированного ответа по шкале ADAS-cog+ (увеличение ≥ 4 баллов) и шкале CIBIC+ (наличие < 4 баллов) составило 5,63 ($p < 0,05$). Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что назначение Церebroлизина достоверно улучшает клинические исходы при СД и что улучшение удерживается по крайней мере 24 недели. Церebroлизин был безопасен и хорошо переносился.

Ключевые слова: сосудистая деменция, нейротрофические факторы, Церebroлизин, рандомизированное контролируемое исследование.

Мы сталкиваемся с тем тревожным обстоятельством, что по мере старения мирового населения распространенность деменции принимает угрожающие размеры. Поэтому даже небольшой прогресс в профилактических и терапевтических подходах, который позволит хотя бы на немного отсрочить начало и прогрессирование деменции, приведет к значительному снижению общей нагрузки этой болезни на человечество. Наиболее частыми причинами деменции в пожилом возрасте являются первично-дегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера (БА)) и атеросклероз сосудов головного мозга (сосудистая деменция); у многих

пациентов с деменцией наблюдается комбинация перечисленных патологий [1, 2]. Сосудистую деменцию (СД) не рассматривают как заболевание, само по себе представляющее уникальную патологию. Скорее это гетерогенный синдром, состоящий из нескольких клинико-патологических ассоциатов. Распространенность СД существенно увеличивается с возрастом, варьирует между разными странами и в целом составляет 1,2–4,2 % от общего количества населения старше 65 лет. Ежегодная частота развития СД более однородна и составляет 6–12 случаев на 1000 человек в возрасте более 70 лет. Описанная картина является вполне

предсказуемой, учитывая увеличение продолжительности жизни и прогрессивное старение мирового населения [3, 4].

Принимая во внимание все вышеизложенное, следует признать, что поиск и внедрение новых терапевтических стратегий, способных стабилизировать и вызывать обратное развитие когнитивных нарушений, связанные с цереброваскулярными заболеваниями, является задачей первостепенной важности. В течение многих лет большое внимание было уделено поиску потенциальных препаратов, которые могли бы быть использованы для лечения СД. Среди кандидатов на такую роль рассматривали блокаторы кальциевых каналов, цитиколин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и множество других лекарственных средств [5]. Однако эффективность подобной, в основном симптоматической терапии оказалась сомнительной — эти средства оказывают лишь малое положительное влияние на когнитивную сферу без ясной клинической значимости у пациентов с легкими и умеренными формами СД [6, 7].

Единственным исключением из этого списка является, по-видимому, Церебролизин, который обычно используют для лечения БА. Церебролизин является нейропептидным препаратом, имитирующим действие нейротрофических факторов. Из-за своего состава для полной биодоступности он требует парентерального введения.

В более ранних исследованиях было показано, что Церебролизин оказывает позитивные клинические эффекты у больных с СД и БА. Достоверное улучшение наблюдалось в отношении когнитивных функций, что было выявлено с помощью тестов на общее клиническое впечатление (например, шкала оценки состояния пациентов на основании впечатления врача и лиц, ухаживающих за пациентами (CIBIC+), шкала общего клинического впечатления (CGI)), нейропсихологических тестов (расширенная версия когнитивной подшкалы шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog+), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), краткий синдромальный тест (SKT)), тестов, оценивающих исполнительную функцию (тест построения маршрута), тестов на повседневную активность (шкала оценки нетрудоспособности при деменции (DAD), шкала оценки физической способности к самообслуживанию (PSMS), шкала оценки инструментальной активности в повседневной жизни (IADL)) [8–17]. Эти данные были подтверждены результатами электрофизиологических исследований, включая электроэнцефалографию [18]. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности Церебролизина при терапии СД.

Основная цель настоящего исследования сводилась к тому, чтобы определить, будет ли лечение Церебролизином улучшать когнитивные функции и общее клиническое функционирование в большой когорте пациентов с СД. Для этого были заданы две первичных конечных точки исследования — изменение значений по шкале ADAS-cog+ и шкале CIBIC+. Вторичные цели исследования сводились к оценке влияния Церебролизина на повседневную активность и исполнительные функции пациентов, а также к изучению клинической безопасности и переносимости Церебролизина.

Методы

Настоящее 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было выполнено для того, чтобы оценить эффективность и безопасность Церебролизина у пациентов с СД. Исследование было проведено в соответствии с Рекомендациями для врачей, проводящих биомедицинские научные исследования с участием людей (Хельсинкская декларация 1989 г.). Протокол исследования и форма согласия на участие в исследовании, которую подписывали пациенты, были одобрены независимыми комитетами по биоэтике.

Пациенты

В исследование включали мужчин и женщин после наступления менопаузы в возрасте 50–85 лет с диагнозом СД. Диагноз выставляли с помощью критериев NINDS-AIREN (Национальный институт неврологических расстройств и инсультов — Международная ассоциация по научным исследованиям и преподаванию нейронаук) [19] и подтверждали с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). При этом пациенты должны были иметь легкую или умеренную деменцию (10–24 балла по шкале MMSE), набрать > 4 баллов по модифицированной ишемической шкале Хачинского [20] и ≤ 15 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии. Пациентов с тяжелыми сопутствующими неврологическими и психиатрическими заболеваниями исключали из исследования, так же как и пациентов с любыми значимыми системными заболеваниями или нестабильными медицинскими состояниями, которые могли затруднить выполнение протокола, и пациентов с анамнезом системного рака в течение предшествующих 2 лет.

Мы поставили перед собой цель включить в исследование только тех пациентов, которые страдали деменцией сосудистого происхождения, что очень четко отражено в критериях включения и исключения. Однако вследствие сложности этиологии СД возможность того, что в исследование попали пациенты и с другими формами деменции, не может быть полностью исключена.

Протокол исследования

Пациентов случайным образом распределили к получению Церебролизина или плацебо. Для рандомизации использовали модуль PROC PLAN программы SAS 8.2 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина). Для того чтобы обе группы пациентов были примерно одинаковыми по размеру, использовали блоковую рандомизацию (по 4 пациента). Ни врачи, ни пациенты не знали о том, какое лечение получали пациенты (двойное слепое исследование).

Обе группы пациентов в течение 24 недель исследования получали фоновую терапию ацетилсалициловой кислотой (перорально 100 мг 1 раз в день). Одна из групп пациентов получала Церебролизин в дозе 20 мл 1 раз в день. Препарат разводили до 100 мл в физиологическом растворе и вводили внутривенно в течение 30 мин. Другая группа пациентов по этой же схеме получала плацебо — 100 мл физиологического раствора.

Пациенты обеих групп получали терапию (Церебролизин или плацебо) 5 дней в неделю в течение 4 недель подряд (недели 1–4), затем шел 2-месячный перерыв (недели 5–12), затем

курс лечения повторяли (недели 13–16; всего за два курса было получено 40 инфузий). Клиническое обследование больных выполняли на 0-й день (скрининг/исходное состояние), 28-й день (конец первого курса терапии), 84-й день (начало второго курса терапии), 112-й день (окончание второго курса терапии) и на 168-й день (конец исследования). Обследование включало психометрическое тестирование, объективный и неврологический осмотр, исследование лабораторных показателей, оценку основных жизненных показателей, отслеживание побочных эффектов. КТ и МРТ должны были соответствовать клиническому диагнозу СД.

Оцениваемые показатели

Первичные показатели эффективности. Первичными показателями эффективности являлись значения по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+ [22]. Изменения значений по обеим шкалам к 24-й неделе исследования по сравнению с исходным состоянием были определены как первичные конечные точки исследования.

Шкала ADAS-cog+ является расширенной версией исходной шкалы ADAS-cog и обладает большей чувствительностью к изменениям у пациентов с легкими нарушениями. Когнитивные домены были дополнены тремя тестами, касающимися визуального внимания (вычеркивание цифр), исполнительной функции (лабиринт) и отсроченного вспоминания [23]. Максимальный балл по шкале ADAS-cog+ — 85; чем больше балл, тем больше выраженность когнитивных нарушений.

При проведении теста CIBIC+ опрашиваются пациенты и лица, ухаживающие за ними, после чего формируется врачебное впечатление об изменении течения болезни. Тест имеет 7-балльную шкалу: 4 балла — нет изменений; 5, 6, 7 баллов — нарастание ухудшения; 3, 2, 1 балл — нарастание улучшения.

Вторичные показатели эффективности. К вторичным показателям эффективности были отнесены значения по шкалам MMSE [24], ADCS-ADL (Совместное исследование болезни Альцгеймера — повседневная активность пациентов) [25], тест построения маршрута [26] и тест рисования часов [27].

Показатели безопасности. Безопасность лечения оценивали во время каждого визита путем регистрации возникающих побочных эффектов, объективного и неврологического обследования, оценки жизненно важных показателей и лабораторных данных (биохимические и гематологические показатели, анализ мочи). Все возникающие отклонения обозначали с помощью терминологии из Медицинского словаря для регуляторной деятельности. За возникшими побочными эффектами наблюдали до тех пор, пока они не исчезали, или не расценивались как медицински стабильные, или пациент не переставал быть доступен для наблюдения. Все возникшие побочные эффекты заносили в специальную форму и характеризовали в терминах тяжести (легкие, умеренные, тяжелые) и взаимосвязи с Церебролизинном (не связаны, маловероятно связаны, возможно связаны, вероятно связаны, определенно связаны).

Статистический анализ

Расчет размера групп для нашего исследования был основан на изменениях значений по шкале ADAS-cog+, полученных в более ранних клинических исследованиях БА. В

них было показано, что к 24-й неделе терапии по сравнению с исходным уровнем Церебролизин улучшал эти значения на $1,8 \pm 9,0$ балла, в то время как плацебо ухудшало на $2,3 \pm 9,0$ балла. Таким образом, разница между группами составила 4,1 балла [16]. Исходя из этого среднего изменения по шкале ADAS-cog+ и был рассчитан требуемый размер групп. При этом руководствовались тем, что односторонний α -уровень равен 0,025, а желаемая мощность — 90%. В результате получили, что для отвержения нулевой гипотезы в каждой группе должно быть по 103 пациента. Принимая во внимание потенциальные неточности, связанные с расчетом размера групп, мы решили остановиться на том, что в каждую группу должно быть включено по 120 пациентов.

При проведении основного и проверочного статистического анализа мы ориентировались на то лечение, которое было назначено пациентам в начале исследования. Недостающие данные восполняли с помощью метода переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF).

Первичным анализом для шкалы ADAS-cog+ был ковариационный анализ (ANCOVA) изменений значений шкалы к 24-й неделе относительно исходного уровня, в ходе которого сравнивались различия между двумя исследуемыми группами. Модель ANCOVA включала изменение значений по шкале ADAS-cog+ к 24-й неделе исследования (зависимая переменная) и исходные значения по шкале ADAS-cog+ (ковариата). В ходе первичного анализа для шкалы CIBIC+ сравнивали распределение к 24-й неделе исследования (5-й визит) значений этой шкалы между двумя группами лечения с помощью критерия хи-квадрат, проверяющего гипотезу об отсутствии связи между видом терапии и значениями по шкале CIBIC+.

Помимо этого, был выполнен вспомогательный анализ после того, как шкалы были дихотомизированы для поиска респондеров. Для шкалы ADAS-cog+ в качестве респондеров были выбраны те пациенты, у которых наблюдалось улучшение по крайней мере на 4 балла к 24-й неделе (5-й визит) относительно исходного уровня. Для шкалы CIBIC+ респондеры были определены как пациенты, у которых значения достигали < 4 баллов к 24-й неделе исследования (5-й визит). Подобный подход позволял по-другому интерпретировать межгрупповые различия и проводить внешнее подтверждение результатов исследования с помощью ссылок на другие работы.

При проведении вторичного анализа значения по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+ комбинированный ответ по обеим шкалам оценивали на 4, 12, 16 и 24-й неделях с помощью логистической регрессии. Модель ANCOVA использовали для оценки изменений к 4, 12, 16 и 24-й неделям относительно исходного уровня по шкалам MMSE, ADCS-ADL, тесту построения маршрута и тесту рисования часов. Все параметры, касающиеся безопасности, анализировали с помощью описательной статистики.

Результаты

Распределение пациентов

Скринингу в общей сложности было подвергнуто 260 пациентов, из которых 242 было включено в исследование и рандомизировано к получению плацебо ($n = 121$) или Церебролизина ($n = 121$). В итоге исследование полностью завершило 217 пациентов (89,7%). Количество пациентов, которые преждевременно выбыли из исследования, было сходным в

обеих группах: 14 (5,8 %) в группе Церебролизина и 11 (4,5 %) в плацебо-группе. Основная причина выбывания пациентов из обеих групп — отзыв согласия на участие в исследовании (рис. 1). Если это было возможно, за выбывшими пациентами вели наблюдение до самого конца исследования.

Исходная характеристика пациентов

Две исследуемые группы имели одинаковые демографические и прочие исходные характеристики. Примечательно, что почти 70 % пациентов в обеих группах имело диагноз «вероятно сосудистая деменция» в соответствии с критериями NINDS-AIREN. Что касается факторов риска, то признаки периферических артериальных нарушений (всего 1,7 %) и депрессии (всего 3,0 %) встречались редко, в то время как гипертензия наблюдалась очень часто (97,0 %).

Ключевые исходные характеристики для отдельных групп лечения представлены в табл. 1.

Первичные показатели эффективности

Изменение значений по шкале ADAS-cog+ к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Одной из двух первичных конечных точек исследования являлось изменение значений по шкале ADAS-cog+ к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем. При анализе ориентировались на то, как пациенты были распределены по группам в момент включения в

исследование; недостающие данные восполняли с помощью технологии LOCF. Средний исходный балл по шкале ADAS-cog+ для группы Церебролизина составил 29,5, для плацебо-группы — 30,2. Изменение предела среднего (предел среднего — более точная оценка для средней величины. — Прим. перев.) к 24-й неделе исследования по сравнению с исходным уровнем составило —10,6 балла в группе Церебролизина и —4,4 балла в плацебо-группе (рис. 2). Эти результаты свидетельствуют об улучшении когнитивных функций к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем в обеих группах. Однако сравнение изменения пределов средних выявило достоверное преобладание Церебролизина над плацебо ($p < 0,0001$), с разницей в 6,2 балла на 24-й неделе относительно исходного уровня. Результаты межгруппового сравнения с помощью модели ANCOVA, в которую изменение значений по шкале ADAS-cog+ к 24-й неделе исследования включали как фактор, а исходные значения по шкале ADAS-cog+ — как ковариату, выявили $p < 0,0001$ для баллов во время лечения и $p < 0,0525$ — для исходных баллов.

Изменение значений по шкале CIBIC+ к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Второй первичной конечной точкой исследования являлось изменение значений по порядковой шкале CIBIC+ к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем. При анализе ориентировались на то, как пациенты

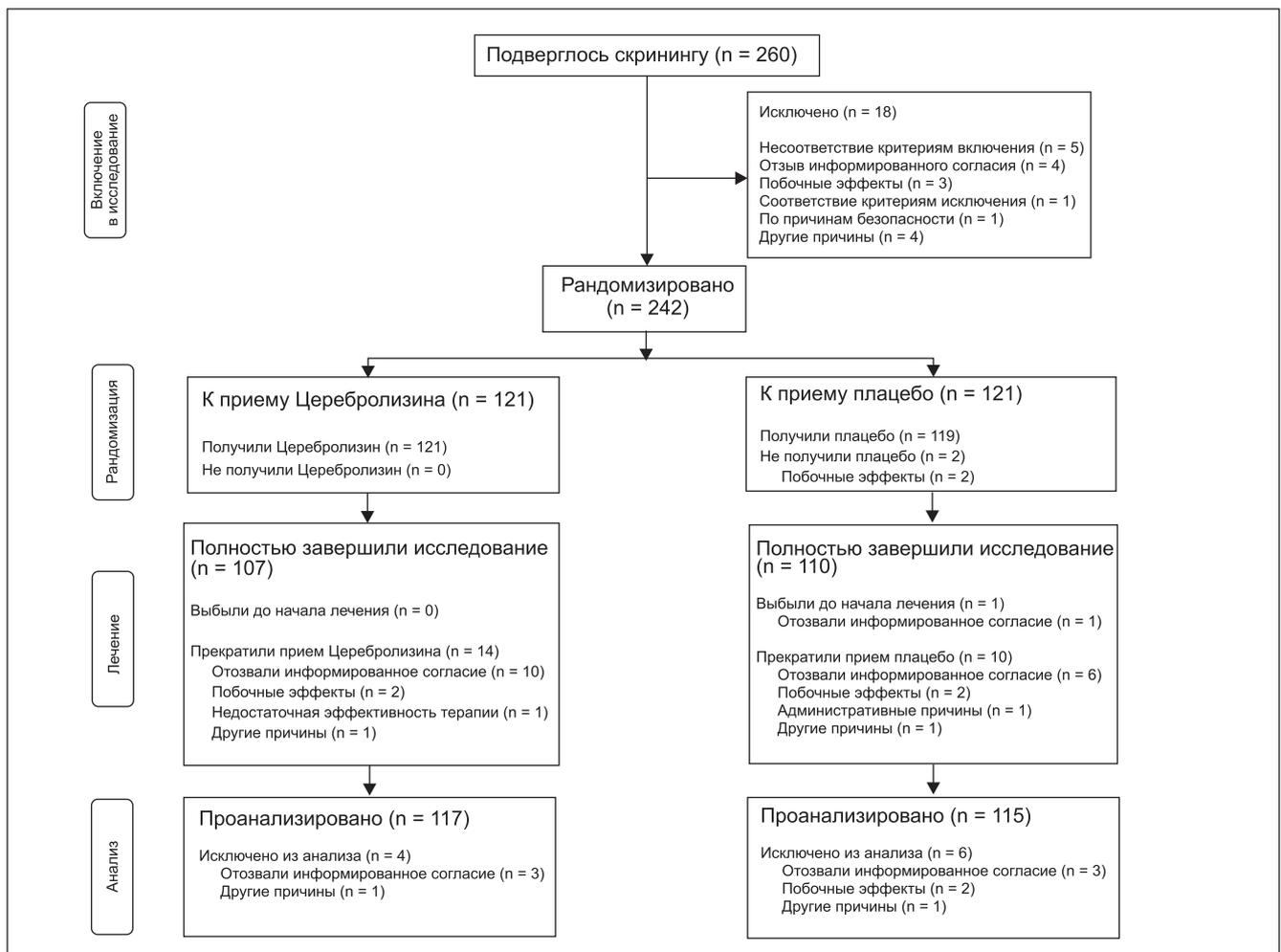


Рисунок 1. Распределение пациентов в ходе исследования

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Группа Церебролизина (n = 117)	Плацебо-группа (n = 115)	Всего (n = 232)
Возраст, годы, среднее ± станд. откл.	67,1 ± 8,0	67,6 ± 8,0	67,3 ± 8,0
Вес, кг, среднее ± станд. откл.	75,2 ± 14,8	74,6 ± 13,2	74,9 ± 14,0
Рост, см, среднее ± станд. откл.	165,9 ± 8,3	166,6 ± 8,4	166,3 ± 8,3
Пол, n (%)			
Мужчины	39 (33,3)	48 (41,7)	87 (37,5)
Женщины	78 (66,7)	67 (58,3)	145 (62,5)
Диагноз по NINDS-AIREN, n (%)			
Вероятно СД	80 (68,4)	85 (73,9)	165 (71,1)
Возможно СД	37 (31,6)	30 (26,1)	67 (28,9)
Шкала MMSE, баллы, среднее	19,8	19,4	19,6
Доминирование руки, n (%)			
Правши	117 (100,0)	113 (98,3)	230 (99,1)
Левши	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,9)

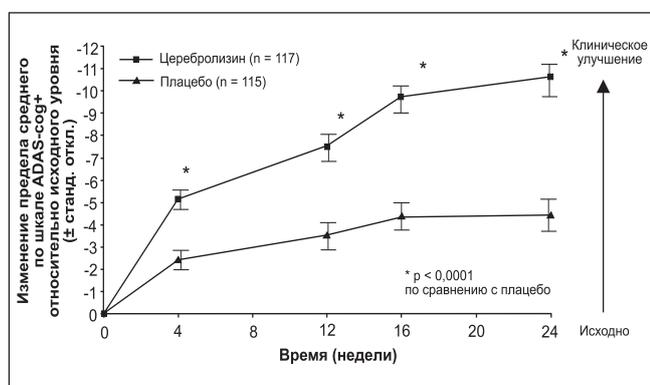


Рисунок 2. Изменение с течением времени значений по шкале ADAS-cog+ относительно исходного уровня. Станд. откл. (плацебо/Церебролизин): неделя 4 (0,450/0,446), неделя 12 (0,610/0,605), неделя 16 (0,677/0,671), неделя 24 (0,737/0,731)

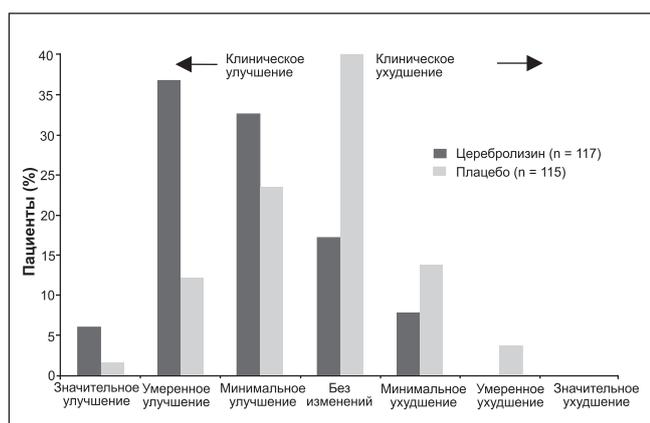


Рисунок 3. Изменение значений по шкале CIBIC+ к 24-й неделе исследования в группах пациентов, получавших Церебролизин и плацебо. Р-значения, полученные с помощью критерия хи-квадрат, свидетельствуют о наличии достоверной взаимосвязи между видом терапии и наблюдаемым лечебным эффектом (p < 0,0001)

были распределены по группам в момент включения в исследование; недостающие данные восполняли с помощью технологии LOCF. Р-значения, полученные с помощью критерия хи-квадрат при сравнении групп Церебролизина и плацебо, выявили достоверную взаимосвязь между проводимой терапией и наблюдаемыми изменениями по шкале CIBIC+ (p < 0,0001).

Статистический анализ перераспределения баллов по шкале CIBIC+ к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем показал, что у большинства пациентов в группе Церебролизина (75,3 против 37,4 % в плацебо-группе) наблюдалось улучшение. В плацебо-группе у большинства пациентов (45,2 против 17,1 % в группе Церебролизина) какие-либо изменения не наблюдались (рис. 3).

Вторичные показатели эффективности

К 24-й неделе по шкале MMSE, отражающей степень когнитивных нарушений, Церебролизин достоверно превосходил плацебо (разница пределов средних составила 1,486 балла; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,039–2,931 балла; p = 0,0442). Аналогичные результаты были получены и в отношении повседневной активности пациентов, что было определено с помощью шкалы ADCS-ADL (разница пределов средних 6,325 балла; 95% ДИ 4,185–8,463 балла; p < 0,0001), и исполнительных функций, что определили с помощью теста построения маршрута (разница пределов средних –15,312 с; 95% ДИ от –30,284 до –0,340 с; p = 0,0451) и теста рисования часов (разница пределов средних 0,917 балла; 95% ДИ 0,448–1,387 балла; p = 0,0002) (табл. 2).

Аналогичные результаты для первичных и вторичных показателей эффективности были получены и в том случае, когда при проведении анализа вместо пациентов, включенных в исследование, ориентировались на пациентов, полностью завершивших исследование.

Показатели безопасности

Данные о безопасности лечения собирали у всех пациентов, которые были рандомизированы в исследование и получили по крайней мере одну дозу тестируемого препарата. Частота побочных эффектов, связанных с терапией, была низ-

кой: 32 случая у 11 пациентов (9,1 %) в группе Церебролизина и 9 случаев у 7 пациентов (5,9 %) в плацебо-группе. Между двумя группами пациентов не было достоверных различий по частоте отдельных побочных эффектов. В обеих группах большинство побочных эффектов имели легкую степень выраженности. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, астения и головокружение. Ни один серьезный побочный эффект не наблюдался в плацебо-группе. Три серьезных побочных эффекта (острый пиелонефрит, злокачественная неоплазма в легких и ректосигмоидный рак) наблюдались в группе Церебролизина, но были расценены как не связанные с проводимой терапией.

Количество пациентов, которые выбыли из исследования вследствие развития побочных эффектов, было почти одинаковым в обеих группах: 3 пациента (2,5 %) в группе Церебролизина и 2 пациента (1,7 %) в плацебо-группе. Анализ лабораторных показателей (биохимических, гематологических и мочи) не выявил каких-либо межгрупповых различий и значимых изменений к 24-й неделе по сравнению с исходным состоянием. Ни один из пациентов не умер в ходе исследования. Таким образом, в рамках нашего исследования лечение Церебролизином было безопасным и хорошо переносилось.

Обсуждение

Результаты настоящего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования пациентов с легкой и умеренной СД свидетельствуют о том, что Церебролизин, назначаемый в дополнение к ацетилсалициловой кислоте, приводил к достоверным улучшениям всех первичных и вторичных показателей эффективности по сравнению с плацебо, назначаемым в дополнение к ацетилсалициловой кислоте. Эти показатели включали оценку когнитивной сферы (шкалы ADAS-cog+, MMSE), общего клинического функционирования (шкала CIBIC+), повседневной активности (шкала ADCS-ADL) и исполнительных функций (тест построения маршрута, тест рисования часов).

Различия между Церебролизином и плацебо, выявленные в настоящем исследовании, не были связаны с ухудшением состояния пациентов в плацебо-группе. Относительный дефицит прогрессирования нарушений в плацебо-группе подтверждается и результатами предыдущих работ, в которых использовались критерии NINDS-AIREN для включения пациентов в исследование, а спустя 24 недели обнаруживалось минимальное ухудшение когнитивных функций. Подобная ситуация может быть объяснена проведением терапии факторов риска атеросклероза и сопутствующих заболеваний [28].

Что не может быть полностью объяснено, так это наличие позитивного эффекта в плацебо-группе с течением времени. Ряд данных подтверждает аддитивную природу специфического лечебного эффекта и плацебо-эффекта [29]. Плацебо-эффект также сильно зависит от пути введения препарата [30]. Эффект улучшения может быть более выражен у пациентов, получающих внутривенные инфузии, что и наблюдалось в настоящем исследовании.

Улучшение когнитивных функций отмечено в обеих группах, но было достоверно более выражено в группе Церебролизина. Стоит отметить, что нарастание улучшения продолжалось и после прекращения активной терапии. Второй цикл терапии усиливал наблюдаемое улучшение, однако уже не в столь выраженной форме.

В одном из новых исследований пациентов с легкой и умеренной БА был продемонстрирован статистически достоверный лечебный эффект Церебролизина с разницей между препаратом и плацебо в 4,1 балла по шкале ADAS-cog+ [16]. Это значение ниже, чем полученное в настоящем исследовании, что, возможно, связано с большей степенью нарушения памяти при БА по сравнению с мультифокальным когнитивным дефицитом при СД.

Сходное улучшение к 24-й неделе исследования было зафиксировано и по шкале MMSE. Церебролизин был эффективнее плацебо (разница пределов средних 1,486 балла; 95% ДИ 0,039–2,931 балла; $p = 0,0442$). Стабили-

Таблица 2. Изменение значений по шкалам MMSE, ADCS-ADL, тесту рисования часов, тесту построения маршрута к 24-й неделе исследования по сравнению с исходным уровнем

	n	Исходное значение	Изменение предела среднего	Станд. откл.	Разница между видами терапии	95% ДИ	P-значение
Шкала MMSE (баллы)							
Плацебо	115	19,4	3,168	0,504	1,486	0,039–2,932	0,0442
Церебролизин	117	19,8	4,653	0,527			
Шкала ADCS-ADL (баллы)							
Плацебо	115	52,5	0,940	0,771	6,325	4,185–8,463	< 0,0001
Церебролизин	117	52,4	7,264	0,764			
Тест рисования часов (баллы)							
Плацебо	115	6,2	0,418	0,169	0,917	0,448–1,387	0,0002
Церебролизин	117	6,5	1,336	0,168			
Тест построения маршрута (время)							
Плацебо	115	159,96	-24,851	5,392	-15,312	От -30,284 до -0,340	0,0451
Церебролизин	117	149,92	-40,163	5,346			

зация когнитивного снижения, наблюдаемая в течение 24-недельного периода, имеет большое значение для клинической практики. Наличие долговременных эффектов блестяще согласуется с известными данными о способности Церебролизина проявлять нейротрофическую активность [31].

В ранее выполненном метаанализе эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина в лечении СД было обнаружено достоверное влияние всех изученных препаратов на шкалу ADAS-cog+: разность средних варьировала от 1,10 балла для ривастигмина до 2,17 балла для 10 мг донепезила [6]. Подобные различия имеют неясную клиническую значимость у пациентов с СД, обеспечивая лишь симптоматическое улучшение на непродолжительное время.

Общая оценка улучшений с помощью шкалы CIBIC+ выявила статистически значимые различия между Церебролизином и плацебо к 24-й неделе исследования. Эти данные были подтверждены с помощью анализа респондеров: в группе Церебролизина респондеров было больше (клинически значимые улучшения наблюдались у 75,3 % пациентов) по сравнению с плацебо-группой (таких пациентов было только 37,4 %).

Церебролизин оказывал положительное влияние на повседневную активность, что было видно по достоверному улучшению значений шкалы ADCS-ADL по сравнению с плацебо. Это согласуется с более ранними данными, полученными в отношении БА [16].

Для пациентов с СД характерно раннее развитие исполнительных дисфункций. Потеря функции исполнительного контроля характеризуется плохим планированием, дезорганизацией мыслей, поведения и эмоций [32]. В ходе нашего исследования на фоне лечения Церебролизином наблюдалось улучшение выполнения теста построения маршрута и теста рисования часов, причем это улучшение было намного более выраженным, чем в плацебо-группе (табл. 2).

Пациенты с СД представляют собой очень уязвимую популяцию, если учесть их коморбидную патологию и применение сопутствующих лекарственных средств. Следовательно, профиль безопасности препаратов приобретает особую важность у этих пациентов. Побочные эффекты, выявленные в нашем исследовании, имеют легкую или умеренную тяжесть и носят временный характер. Частота побочных эффектов, связанных с лечением, была очень низкой: 32 случая у 11 пациентов (9,1 %) в группе Церебролизина и 9 случаев у 7 пациентов (5,9 %) в плацебо-группе. Смертей во время исследования отмечено не было.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что назначение Церебролизина в дозе 20 мл 1 раз в день является безопасным и эффективным подходом к лечению пациентов с легкой и умеренной СД. Положительные эффекты сохранялись по крайней мере 24 недели. Поскольку улучшение длится не менее 8 недель после прекращения активной терапии, то эффекты Церебролизина следует признать выходящими далеко за рамки просто симптоматической терапии (этот же принцип был показан ранее при исследованиях БА) [16]. Для того чтобы подтвердить полученные результаты и глубже изучить эффекты Церебролизина у пациентов с СД, необходимо провести крупное транснациональное исследование.

Список литературы

1. Korczyn A.D. Mixed dementia: The most common cause of dementia // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2002. — 977. — 129-134.
2. McVeigh C., Passmore P. Vascular dementia: Prevention and treatment // *Clin. Interv. Aging.* — 2006. — 1. — 229-235.
3. Hebert R., Brayne C. Epidemiology of vascular dementia // *Neuroepidemiology.* — 1995. — 14. — 240-257.
4. Rocca W., Kokmen E. Frequency and distribution of vascular dementia // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 1999. — 13 (Suppl. 3). — 9-14.
5. Martinez-Vila E., Murie-Fernandez M., Gallego Perez-Laraya J. et al. Neuroprotection in vascular dementia // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — 21 (Suppl. 2). — 106-117.
6. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Neurol.* — 2007. — 6. — 782-792.
7. Korczyn A.D. Drugs for vascular dementia // *Lancet Neurol.* — 2007. — 6. — 749-755.
8. Vereshchagin N.V., Nekrasova E.M., Lebedeva N.V. et al. Mild forms of multi-infarct dementia: Effectiveness of cerebrolysin // *Sov. Med.* — 1991. — 11. — 6-8.
9. Duma S. Ambulante Behandlung cerebraler Funktionsstorungen // *Der Praktische Arzt.* — 1991. — 45. — 1057-1062.
10. Nishimura T. et al. Comparative study on FPF 1070 (cerebrolysin) in patients with cerebrovascular dementia // *Shinyaku to Rinsho.* — 1993. — 42. — 1113-1157.
11. Yakhno N., Damulin I., Zakharov V. et al. High-dose cerebrolysin in vascular dementia // *Ter. Arkh.* — 1996. — 68. — 69-72.
12. Xiao S., Yan H., Peifen Y. et al. A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy of cerebrolysin in treatment of vascular dementia // *J. Clin. Psychol. Med.* — 1999. — 9. — 1-3.
13. Ruether E., Alvarez X., Rainer M. et al. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: A double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent cerebrolysin // *J. Neural Transm. Suppl.* — 2002. — 62. — 265-275.
14. Ruether E., Ritter R., Apecechea M. et al. Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT) // *Pharmacopsychiatry.* — 1994. — 27. — 32-40.
15. Bae C., Cho C., Cho K. et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2000. — 48. — 1566-1571.
16. Alvarez X., Cacabelos R., Laredo M. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — 13. — 43-54.
17. Ruether E., Husmann R., Kinzler E. et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2001. — 16. — 253-263.
18. Muresanu D., Alvarez X.A., Moessler H. et al. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: Cognitive improvement correlates with qEEG acceleration // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — 267. — 112-119.
19. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology.* — 1993. — 43. — 250-260.
20. Pantoni L., Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: A review // *Ital. J. Neurol. Sci.* — 1993. — 14. — 539-546.
21. Hamilton M. Rating depressive patients // *J. Clin. Psychiatry.* — 1980. — 41. — 21-24.
22. Knopman D.S., Knapp M.J., Gracon S.I. et al. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): A clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease // *Neurology.* — 1994. — 44. — 2315-2321.

23. Mohs R.C., Knopman D., Petersen R.C. et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study // Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 1997. — 11 (Suppl. 2). — 13-21.

24. Folstein M., Folstein S., McHugh P. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — 12. — 189-198.

25. Galasko D., Bennett D., Sano M. et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study // Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 1975. — 11 (Suppl. 2). — 33-39.

26. Oswald W.D., Fleischmann U.M. Psychometrics in aging and dementia: Advances in geropsychological assessments // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 1985. — 4. — 299-309.

27. Libon D., Swenson R., Barnoski E. et al. Clock drawing as an assessment tool for dementia // *Arch. Clin. Neuropsychol.* — 1995. — 8. — 405-415.

28. Kittner B., De Deyn P.P., Erkinjuntti T. Investigating the natural course and treatment of vascular dementia and Alzheimer's disease: Parallel study populations in two randomized, placebo-controlled trials // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2000. — 903. — 535-541.

29. Wampold B.E., Minami T., Tieney S.C. et al. The placebo is powerful: Estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials // *J. Clin. Psychol.* — 2005. — 61. — 835-854.

30. Haour F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning // *Neuroimmunomodulation.* — 2005. — 12. — 195-200.

31. Satou T., Itoh T., Fujimoto M. et al. Neurotrophic-like effects of FPF-1070 on cultured neurons from chick embryonic dorsal root ganglia // *Jpn J. Pharmacol. Ther.* — 1994. — 22. — 205-212.

32. Schneck M.J. Vascular Dementia // *Top. Stroke Rehabil.* — 2008. — 15. — 22-26.

Перевод к.м.н. А. Савустьяненко
Получено 00.00.11 □

Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I.
від імені дослідників Церебролізіну

**ЦЕРЕБРОЛІЗИН ПРИ СУДИННІЙ ДЕМЕНЦІЇ:
ПОКРАЩЕННЯ КЛІНІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗА ДАНИМИ
РАНДОМІЗОВАНОГО ПОДВІЙНОГО СЛІПОГО
ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНОГО БАГАТОЦЕНТРОВОГО
ДОСЛІДЖЕННЯ (публікується зі скороченнями)**

Резюме. До сьогодні американськими та європейськими органами влади не було схвалено жодного препарату для лікування судинної деменції (СД), внаслідок чого велика кількість пацієнтів залишається без ефективної терапії. Церебролізін має добрий профіль безпеки і може бути ефективним при даній патології. Ми виконали велике багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження 242 пацієнтів, які відповідали критеріям СД. Як первинні кінцеві точки дослідження оцінювали зміну в когнітивній сфері (за даними розширеної версії когнітивної підшкали оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-cog+)) й загальному клінічному функціонуванні (за даними шкали оцінки стану пацієнтів на підставі враження лікаря й осіб, які доглядають за пацієнтами (CIBIC+)) до 24-го тижня лікування. Церебролізін призначали внутрішньовенно 1 раз на день у дозі 20 мл на додаток до фонові терапії ацетилсаліциловою кислотою. У цілому були проведені 2 курси лікування Церебролізіном. У результаті було виявлено, що призначення Церебролізіну сприяло вірогідному покращенню обох первинних кінцевих точок дослідження. Через 24 тижні значення за шкалою ADAS-cog+ покращилось на 10,6 бала у групі Церебролізіну порівняно зі збільшенням на 4,4 бала в плацебо-групі (різниця границь середніх -6,17; $p < 0,0001$ порівняно з плацебо). За шкалою CIBIC+ спостерігалось середнє покращення до 2,84 бала у групі Церебролізіну й 3,68 бала в плацебо-групі; різниця між видами терапії становила 0,84 бала ($p < 0,0001$ порівняно з плацебо). Наявність більш високих частот у групі Церебролізіну було підтверджено також при проведенні аналізу серед респондерів (збільшення ≥ 4 балів за шкалою ADAS-cog+ відносно вихідного рівня у групі Церебролізіну становило 82,1 %, у плацебо-групі — 52,2 %; наявність < 4 балів за шкалою CIBIC+ до 24-го тижня дослідження спостерігалось відповідно в 75,3 і 37,4 % пацієнтів; комбіноване покращення за шкалою ADAS-cog+ (збільшення ≥ 4 балів) і шкалою CIBIC+ (наявність < 4 балів) спостерігалось відповідно в 67,5 і 27,0 % пацієнтів). У групі Церебролізіну відношення шансів для досягнення сприятливої відповіді за шкалою CIBIC+ (наявність < 4 балів) становило 5,08 ($p < 0,05$), а відношення шансів для досягнення сприятливої комбінованої відповіді за шкалою ADAS-cog+ (збільшення ≥ 4 балів) і шкалою CIBIC+ (наявність < 4 балів) становило 5,63 ($p < 0,05$). Отже, наші дані свідчать про те, що призначення Церебролізіну вірогідно покращує клінічні результати при СД і покращення утримується принаймні 24 тижні. Церебролізін був безпечним і добре переносився.

Ключові слова: судинна деменція, нейротрофічні фактори, Церебролізін, рандомізоване контрольоване дослідження.

Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I.
on behalf of the Cerebrolysin Investigators

**CEREBROLYSIN IN VASCULAR DEMENTIA:
IMPROVEMENT OF CLINICAL OUTCOME IN A
RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,
PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER TRIAL
(published in short form)**

Summary. No drug to treat vascular dementia (VaD) has yet been approved by the American or European authorities, leaving a large population of patients without effective therapy. Cerebrolysin has a long record of safety and might be efficacious in this condition. We conducted a large, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in 242 patients meeting the criteria for VaD. The primary endpoint was the combined outcome of cognition (based on Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subpart, Extended Version (ADAS-cog+) score) and overall clinical functioning (based on Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC+) score) assessed after 24 weeks of treatment. Intravenous Cerebrolysin 20 mL was administered once daily over the course of 2 treatment cycles as add-on therapy to basic treatment with acetylsalicylic acid. The addition of Cerebrolysin was associated with significant improvement in both primary parameters. At week 24, ADAS-cog+ score improved by 10.6 points in the Cerebrolysin group, compared with 4.4 points in the placebo group (least squares mean difference, -6.17; $p < 0.0001$ vs placebo). CIBIC+ showed a mean improvement of 2.84 in the treatment arm and 3.68 in the placebo arm, a treatment difference of 0.84 ($p < 0.0001$ vs placebo). These findings were confirmed by responder analyses demonstrating higher rates in the Cerebrolysin group (ADAS-cog+ improvement of ≥ 4 points from baseline, 82.1 % vs 52.2 %; CIBIC+ score of < 4 at week 24, 75.3 % vs 37.4 %; combined response in ADAS-cog+ and CIBIC+, 67.5 % vs 27.0 %). For Cerebrolysin, the odds ratio for achieving a favorable CIBIC+ response was 5.08 ($p < 0.05$), and that for achieving a favorable combined response was 5.63 ($p < 0.05$). Our data indicate that the addition of Cerebrolysin significantly improved clinical outcome, and that the benefits persisted for at least 24 weeks. Cerebrolysin was safe and well tolerated.

Key words: vascular dementia, neurotrophic factors, Cerebrolysin, randomized controller study.