

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА у пациентов с сосудистой деменцией

Деменцией обозначают стойкое снижение познавательных функций с утратой в той или иной степени ранее усвоенных знаний и практических навыков и затруднением или невозможностью приобретения новых. Самые распространенные формы данного заболевания – деменция при болезни Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СД). Нейротрофические факторы обеспечивают жизнедеятельность и дифференциацию нормально развивающихся нейронов, защищая их от повреждений при патологических состояниях. Церебролизин – препарат, который имитирует плеiotропные эффекты нейротрофических факторов. Терапевтическую эффективность церебролизина при СД изучали в ряде клинических испытаний. В работе Allegri и Guekht представлен обзор доказательных данных по применению церебролизина в лечении деменций. Материал опубликован в журнале *Drugs of Today* (2012; 48 (Suppl A): 25-41).

Деменция является одним из самых серьезных неврологических расстройств у лиц пожилого возраста. В связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни, к 2040 г. во всем мире прогнозируется рост количества лиц с деменцией до 80 млн человек (Ferri et al., 2005). Патологические нарушения, лежащие в основе деменции, приводят к ухудшению памяти и познавательных функций. В четвертом издании руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV) деменцию определяют как синдром, характеризующийся развитием множественных когнитивных нарушений, включающих ухудшение памяти и, как минимум, одно из следующих: когнитивные расстройства, афазию, апраксию, агнозию или нарушения высших функций. Когнитивные расстройства должны быть выражены настолько, чтобы приводить к снижению профессионального или социального функционирования, и ухудшаться по сравнению с прежним уровнем; они не должны быть вызваны другими психиатрическими или неврологическими состояниями (McKhann et al., 1984). Как следствие, пациентам может потребоваться постоянное наблюдение. Риск развития деменции растет с возрастом, и предполагается, что ее распространенность среди лиц старше 85 лет составляет 20% (Scott & Barret, 2007). В патологический процесс вовлечены когнитивные функции и память, что проявляется поведенческими и аффективными расстройствами и неспособностью выполнять повседневные занятия. По мере старения населения количество пациентов с деменцией будет возрастать, равно как и их бремя для всей системы здравоохранения.

Деменция часто является осложнением различных церебральных расстройств. В западных странах самые распространенные формы деменции включают такие хронические заболевания, как БА и СД. БА считается наиболее часто встречающимся первичным нейродегенеративным расстройством у лиц пожилого возраста. Только в США распространенность БА оценивают в 5,3 млн, и один новый случай диагностируют каждые 70 секунд (Alzheimer's Association, 2010).

Нейропатологическими признаками БА являются внутриклеточные скопления гиперфосфорилированного тау-протеина, связанного с микротрубулами, которые формируют нейрофибрилярные клубочки и внеклеточные протеиновые сгустки β -амилоида (А β). Эти сгустки – результат расщепления β - и γ -секретазами патологического протеина-прекурсора амилоида (ППА, протеин амилоид β A4), инициирующего самоподдерживающийся патогенетический каскад, итогом которого являются гибель нейронов и развитие деменции. По данным аутопсий клиник для пациентов с деменцией сообщалось, что сосудистая патология сочетается с БА в 24-28% случаев. В популяционных патологоанатомических исследованиях постоянно отмечают высокий удельный вес БА, СД и смешанных деменций (Massoud et al., 1999).

Считается, что СД клинически и патологически четко отличается от БА, хотя элементы сосудистой патологии могут иметь место при обоих состояниях. С эпидемиологической точки зрения СД является вторым по распространенности типом деменции после БА, частота которой составляет 70% среди всех деменций (Henriksen et al., 2006). Предполагается, что распространенность СД в возрасте 65 лет составляет 1-4%, увеличиваясь до 14-16% в возрасте 80 лет (Roman et al., 2002). СД представляет собой клинический синдром, включающий широкий спектр когнитивных дисфункций, которые возникают в результате недостаточного кровоснабжения ткани мозга вследствие сосудистой патологии.

В свете растущей распространенности БА и СД, связанной со старением населения, поиск веществ, способных уменьшить проявления нарушений когнитивных функций, становится первоочередной задачей. В последнее время значительное внимание медицинского сообщества привлекают вещества с нейротрофическими свойствами (Saragovi et al., 2009). Нейротрофические факторы являются критически важными для поддержания жизнедеятельности и дифференциации нормально развивающихся нейронов, также они занимают особое место в протекции

Таблица. Результаты основных клинических испытаний церебролизина при СД

Испытания	n (церебролизин/плацебо)	Препарат	Длительность лечения	Доза	Основные методики оценки результатов
Xiao et al., 1999	147 (75/72)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	30 мл	MMSE, CGI, HAM-D, SCAG, методы определения возраста, повседневной активности, тест решения задач
Muresanu, 1999	64 (32/32)	Церебролизин	30 дней	30 мл	MMSE, краткий тест оценки психического состояния
Guekht et al., 2011	242 (121/121)	Церебролизин 0,9% NaCl	2 x 4 недели	20 мл	ADAS-cog, CIBIC+
Muresanu et al., 2008	41 (10 мл: 16; 30 мл: 15/10)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	10/30мл	MMSE, ADAS-cog, количественная ЭЭГ
Yakhno et al., 1996	20	Церебролизин	20 дней	30 мл	Стандартная шкала клинических показателей, MMSE, тест ориентации, памяти и концентрации, тесты оценки различных видов памяти, тест динамической оценки изменений речи, тест Шульте, WAIS, WCST, Специальный поведенческий тест, количественная ЭЭГ
Rainer et al., 1997	645	Церебролизин	В среднем 18 дней	30 мл	Клинические симптомы, CGI

Примечания: WAIS – тест Векслера для взрослых; WCST – висконсинский тест сортировки карточек; SCAG – гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz.

и восстановлении зрелых нейронов при патологических состояниях (Lin et al., 1993). Продемонстрировано проактивное действие ряда нейротрофических факторов при повреждениях, в том числе ишемических, а также их способность оказывать благоприятное влияние на ветвление аксонов и дендритов, то есть помогать восстановлению функциональных связей между нейронами мозга. Поэтому препараты с нейротрофическими свойствами могут быть полезны для пациентов, страдающих дегенеративными церебральными заболеваниями.

Церебролизин представляет собой смесь нейропептидов, вводимых инъекционно; препарат обладает нейротрофическим и нейропротективным действием, имитирующим эффекты эндогенных нейротрофических факторов. В клинических испытаниях были показаны безопасность и хорошая переносимость церебролизина, терапия которым приводила к улучшению когнитивных и функциональных показателей, смягчению поведенческих симптомов. Кроме того, благоприятные эффекты церебролизина сохранялись на протяжении нескольких месяцев после лечения, что свидетельствовало о сдерживающем влиянии препарата на прогрессирование заболевания.

Церебролизин в лечении сосудистой деменции

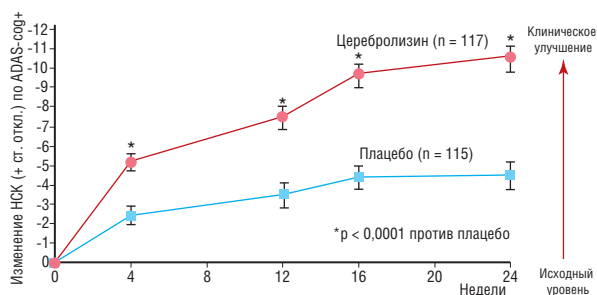
Профилактика повторных инсультов и замедление прогрессирования заболевания – главные цели в лечении СД, поэтому основными терапевтическими подходами являются антитромбоцитарные средства и контроль основных сосудистых факторов риска. Также могут применяться гемореологические препараты, которые повышают церебральный кровоток. Ввиду того, что в патогенезе СД играет роль холинергическая система, в лечении СД использовали ингибиторы холинэстеразы; однако эти средства оказывали лишь незначительный благоприятный эффект и на сегодняшний день не одобрены для терапии СД. В настоящее время нейротрофические препараты широко изучают в качестве средств терапии СД, и ожидается, что они будут эффективными, поскольку их мишенями является широкий спектр процессов патологического каскада СД.

Было проведено несколько клинических испытаний по применению церебролизина с тем, чтобы оценить его безопасность и эффективность при СД (таблица). В нескольких работах СД диагностировали с помощью критериев National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) и/или

DSM-IV, диагноз подтверждали посредством магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Терапевтическую эффективность оценивали на основании когнитивных, функциональных и общих показателей.

С целью верификации и расширения ранее полученных данных Guekht et al. (2011) провели крупное рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование, в котором принимали участие 242 пациента. Все больные на протяжении 24 недель в качестве основной терапии получали 100 мг ацетилсалициловой кислоты перорально, дополнительной – 20 мл раствора церебролизина внутривенно (n = 121) или плацебо (n = 121) один раз в день, пять дней в неделю на протяжении четырех недель. Внутривенный курс повторяли после перерыва продолжительностью 2 месяца, общее количество введений составляло 40 инфузий. Исследование заканчивалось на 24-й неделе, через 2 месяца после последнего введения. В наблюдение включали пациентов в возрасте 50-85 лет с подтвержденным диагнозом СД, исходным баллом 10-24 по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), показателем > 4 по модифицированной шкале ишемии Хачинского и ≤ 15 по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D). Первичными конечными точками были изменения исходных значений согласно шкале определения степени выраженности болезни Альцгеймера, подразделу оценки когнитивного статуса (ADAScog+) и клиническому интервью на основе впечатлений об изменениях и сообщений лиц, оказывающих уход (CIBIC+). В исходных характеристиках не наблюдали значимых отличий. К окончанию исследования у пациентов, получавших церебролизин, наименьшая сумма квадратов (НСК) средних улучшилась на -10 628 пунктов по шкале ADAS-cog+, а различия между церебролизинном и плацебо составили -6,17 пунктов (95% доверительный интервал [ДИ] -8,22/-4,13; p < 0,0001) (рис. 1).

Эти данные подтвердились при анализе ответа на лечение (улучшение ≥ 4 балла) – 82,1% пациентов, получавших церебролизин, по сравнению с 52,2% в группе плацебо. Отношение рисков ответа к 24-й неделе в когнитивной сфере составило 4,190 (95% ДИ 2,306/7,615; p < 0,05) для церебролизина, указывая на возросшую в 4,2 раза вероятность клинически значимого когнитивного улучшения на протяжении исследования. Среднее отличие в группе церебролизина по сравнению с плацебо по шкале CIBIC+ составило -0,84 (p < 0,0001). Уровень ответа на лечение (оценка < 4 баллов) к 24-й неделе также был выше

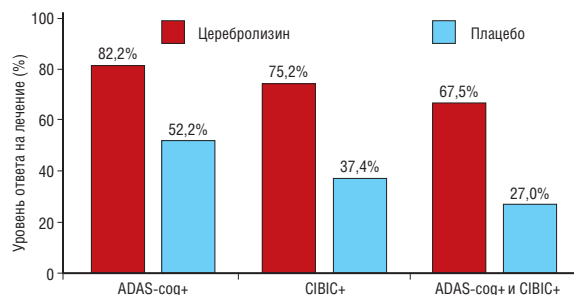


Негативные значения изменений оценки указывают на когнитивное улучшение по сравнению с исходным уровнем; n = 232, анализ намерений лечения; * – p < 0,0001 (Guekht A.B. et al. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2011. – 20 (4). – 310-318. © 2011 с разрешения Elsevier).

Рис. 1. Изменение НСК средних по сравнению с исходным уровнем ADAS-cog+

в группе церебролизина – 75,2% по сравнению с 37,4% в таковой плацебо (рис. 2). Вероятность достижения благоприятного ответа по шкале CIBIC+ составила 5,081 (95% ДИ 2,889/8,936; p < 0,05) для церебролизина против плацебо. Совокупный ответ по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+ был 67,5% в группе церебролизина по сравнению с 27,0% – плацебо. Отношение рисков составило 5,633 (95% ДИ 3,201/9,913; p < 0,05) для церебролизина против плацебо к 24-й неделе. Также согласно MMSE церебролизин значительно превосходил плацебо – различие СНК к 24-й неделе было 1486 пунктов (95% ДИ 0,039/2,931; p = 0,0442). Подобный результат отмечался также вследствие оценки по шкале повседневной активности (различие СНК – 6,325 пункта; 95% ДИ 4,185/8,463; p < 0,0001) и высших функций согласно тесту решения задач (различие СНК – -15312 пунктов; 95% ДИ -30,284/-0,340; p = 0,0451) и тесту рисования часов (различие СНК – 0,917 пункта; 95% ДИ 0,448/1,387; p = 0,0002). Подобные данные по первичным и вторичным методикам оценки эффективности были получены и при вероятностном анализе. В ходе анализа подгруппы с более значимым когнитивным ухудшением (MMSE ≤ 20) было продемонстрировано, что при приеме церебролизина наблюдался больший лечебный эффект. Итак, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что церебролизин улучшает клинический исход у пациентов, страдающих СД легкой/умеренной тяжести, повышая познавательные функции и общее функционирование; эти эффекты сохранялись, по крайней мере, на протяжении шести месяцев.

Xiao et al. (1999) сообщили о результатах рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо мультицентрового испытания, в котором изучали влияние церебролизина у 147 пациентов, страдавших СД легкой/умеренной тяжести (оценка общих нарушений – 3-5 баллов; по MMSE – 15-25 баллов, по HAM-D ≤ 15 баллов, по модифицированной шкале ишемии Хачинского ≥ 7 баллов). Диагноз СД был верифицирован посредством КТ или МРТ. Пациенты получали внутривенно 30 мл раствора церебролизина (n = 75) или плацебо (n = 72) один раз в день, 5 дней в неделю на протяжении четырех недель. Первичными конечными точками были показатели по шкалам MMSE и общего клинического впечатления (CGI) на 4-й неделе (окончание исследования). Исходные характеристики в обеих группах не отличались. К 4-й неделе у пациентов, получавших церебролизин, показатели MMSE улучшились на 2,7 балла по сравнению с 1,7 балла в



Ответ на лечение по шкале ADAS-cog+ определялся как улучшение ≥ 4 баллов по сравнению с исходным уровнем, по CIBIC+ – оценка > 4, что указывает на улучшение или отсутствие изменений по сравнению с исходным уровнем; анализ намерений лечения (Guekht et al.).

Рис. 2. Уровень ответа на лечение церебролизин в дозе 20 мл и плацебо по ADAS-cog+ и CIBIC+ к 24-й неделе у пациентов с СД легкой/умеренной тяжести

группе плацебо (P = 0,028). Благоприятное влияние церебролизина на функциональные способности наблюдали по данным теста решения задач (p = 0,017).

Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо испытания, проведенного Vereschagin et al. (1991), поддерживают эффективность церебролизина при легкой и умеренной СД. Пациенты получали 15 мл церебролизина (n = 30) или плацебо (n = 30) ежедневно на протяжении 28 дней. Оценка на 28-й день выявила значимое превосходство (p < 0,05) церебролизина над плацебо по показателям абстрактного, практического мышления и памяти согласно психологическому тесту Арнольда – Кольмана. Muresanu, основываясь на результатах рандомизированного открытого контролируемого плацебо исследования, сообщил о положительном влиянии церебролизина на когнитивные показатели у лиц с СД. Из 64 пациентов 32 получали 30 мл церебролизина или плацебо ежедневно на протяжении 30 дней. Значимое улучшение наблюдали по пяти из шести пунктов MMSE, а также по показателям ориентации, мгновенной (непосредственное воспоминание), кратковременной памяти (воспоминание) и счета (краткий тест психического состояния).

Rainer et al. (1997) провели постмаркетинговое исследование при участии 645 пациентов с СД (53%), БА (24%) или смешанными формами деменции (23%). После лечения церебролизин на протяжении около 18 дней у больных улучшались показатели памяти (62% случаев), концентрации (65%) и настроения, уменьшались усталость (50%) и головокружение (47%). Приблизительно у 80% пациентов улучшились показатели общего клинического впечатления.

В небольших пилотных исследованиях сравнивали клиническое влияние церебролизина на показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при СД (Moretti et al., 2004; Renna et al., 2003). Muresanu et al. (2008) сообщили о значимой позитивной корреляции между когнитивным улучшением (ADAS-cog) и улучшением показателей ЭЭГ. Yakhnin et al. (1996) наблюдали подобные эффекты по результатам проведенного ими открытого испытания.

Продолжение читайте в №7 (42), 2012.

Подготовил Станислав Костюченко

Drugs of Today. – 2012. – 48 (Suppl A). – P. 25-41.
