

Эффективность долговременной терапии сосудистой деменции

Суворова И.А.

Clinical efficacy of long-term treatment in patients with vascular dementia

Suvorova I.A.

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

© Суворова И.А.

С целью изучения эффективности и безопасности длительной терапии церебролизином при сосудистой деменции обследовано 48 пациентов в возрасте от 59 до 77 лет с легкой и умеренной деменцией. Проведено открытое исследование влияния трехлетней курсовой терапии церебролизином на замедление прогрессивности когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой деменцией. Эффективность и безопасность препарата оценивали клинически, а также по общепринятым шкалам и нейропсихологическим тестам. Установлена высокая терапевтическая эффективность длительной терапии церебролизином, проявляющаяся улучшением когнитивных, функциональных и двигательных функций пациентов при различной степени тяжести деменции на раннем и отдаленном этапах терапии. Длительная терапия позволяет предотвратить прогрессирование когнитивных нарушений и замедлить развитие сосудистой деменции.

Ключевые слова: сосудистая деменция, когнитивные нарушения, церебролизин.

To study efficacy and safety of prolonged course of cerebrolysin therapy in vascular dementia, 48 patients, aged from 59—77 years, with mild and moderate dementia have been studied. A potential of 3-years course of cerebrolysin therapy to slow down the progression of cognitive impairment in patients with vascular dementia has been studied in the open study. Efficacy and safety of cerebrolysin were assessed clinically and with a battery of widespread scales and neuropsychological tests. The improvement of cognitive, functional and motor activities in patients with mild and moderate dementia indicate the high effectiveness of cerebrolysin. A prolonged therapy allows to prevent the progression of cognitive impairment and development of vascular dementia.

Key words: vascular dementia, cognitive impairment, cerebrolysin.

УДК 616.831-004.6-08-039.73-036.8

Введение

Сосудистая деменция занимает второе место среди всех видов деменций после болезни Альцгеймера и является основной причиной прогрессивности когнитивных нарушений у пожилых пациентов и ведущим фактором их социальной дезадаптации [1]. В Европе деменция выявляется у 5—8% пожилых пациентов, и с увеличением возраста, каждые 10 лет, распространенность ее возрастает в 2 раза [10]. В России, Финляндии и Японии сосудистая деменция встречается чаще, чем болезнь Альцгеймера. В нашей стране частота сосудистой деменции среди лиц старше 60 лет достигает 5,4% [1].

Между тем современные возможности терапии способны предотвратить или замедлить прогрессивность

когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой деменцией и улучшить их социальную адаптацию [3, 4]. В настоящее время применимо понятие базисной терапии деменции, которая включает методы лечения, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения головного мозга и обеспечивающие длительную стабилизацию или замедление снижения когнитивных функций в условиях прогрессирования патологического процесса [6]. Основными принципами базисной терапии сосудистой деменции являются ранняя адекватная коррекция сосудистых факторов риска (прежде всего гипотензивная терапия, лечение гиперлипидемии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца), а также раннее применение и длительный прием антидементных препаратов, так как лечебный потенциал средств базисной терапии деменции

выше на ранних стадиях патологического процесса, и только длительный прием антидементных препаратов позволяет поддержать бытовую независимость пациентов и предупредить прогрессивность когнитивных нарушений [4].

В настоящее время представления о средствах базисной терапии деменции систематизированы и определены их основные критерии: 1) эффективность препарата должна быть показана в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью не менее 6 мес, 2) эффективность препарата должна быть клинически значимой, т.е. должна быть подтверждена улучшением не только когнитивных функций (при нейропсихологическом тестировании), но и функциональной повседневной активности и бытовой независимости пациента, 3) эффективность препарата должна проявляться в долгосрочной перспективе, 4) клиническая эффективность препарата должна определяться не только симптоматическим, но и патогенетическим действием, включающим нейропротективный эффект [3, 4]. Указанным критериям, несомненно, соответствует церебролизин — препарат, обладающий доказанным нейропротективным действием и нейротрофической активностью. В серии выполненных в мире рандомизированных клинических исследований была доказана эффективность церебролизина при лечении различных форм деменции [13, 14]. Проведенные исследования также показали, что терапевтическая эффективность препарата сохраняется в течение 2—6 мес после завершения терапии. Данные последних выполненных в России клинических исследований долговременной эффективности церебролизина (два курса в течение 6 мес и четыре курса в течение 22 мес) свидетельствуют о модифицирующем влиянии препарата на течение патологического процесса на стадии легкой и умеренной деменции. Повторные курсы лечения закрепляют первоначальный терапевтический эффект и приводят к более выраженному улучшению по сравнению с уровнем, которого удалось достичь в результате предыдущего курса терапии [2, 12].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность длительной курсовой терапии церебролизинем и влияния длительности терапии на замедление прогрессивности когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой деменцией.

Материал и методы

Обследовано 48 пациентов (20 мужчин и 28 женщин, средний возраст $(64,3 \pm 5,9)$ года) с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести. Диагноз «сосудистая деменция» был установлен согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра [17] и критериям NINDS—AIREN [15]. Диагноз «вероятная сосудистая деменция» был подтвержден нейровизуализационными признаками цереброваскулярного заболевания, выявленными при магнитно-резонансной томографии, и критериями центров по диагностике и лечению болезни Альцгеймера штата Калифорния (California Alzheimer's Diagnostic and Treatment Centers, ADDTC) [5]. Для подтверждения сосудистого характера деменции применялась модифицированная шкала ишемии Hachinski. Все пациенты с учетом критериев внезапного начала, постепенного прогрессирования, наличия артериальной гипертензии, очаговой неврологической симптоматики имели оценку по этой шкале свыше 5 баллов. Степень тяжести деменции определялась по шкале оценки психического статуса MMSE [8]. В исследовании участвовали 25 пациентов с легкой деменцией (20—24 балла по шкале MMSE) и 23 пациента с деменцией умеренной степени тяжести (10—19 баллов по шкале MMSE).

Всем больным выполнено комплексное клинико-неврологическое и нейровизуализационное обследование. Клиническое обследование включало исследование соматического и неврологического статуса. Для объективизации когнитивных и функциональных нарушений проводилось детальное нейропсихологическое обследование с использованием психометрических шкал. Нейровизуализационное исследование осуществлялось с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга. Оценка очаговых изменений включала выявление постинсультных очагов, определялось их количество, локализация. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоза) оценивали в соответствии с рейтинговой шкалой F. Fazecas [7].

Изучение клинической эффективности терапии церебролизинем проводилось в рамках открытого сравнительного рандомизированного исследования, которое было выполнено в соответствии со стандартами ICH GCP и с использованием индивидуальных

карт пациентов. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного института усовершенствования врачей. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от степени тяжести деменции. Распределение пациентов на группы с легкой и умеренной деменцией позволило изучить сравнительную эффективность церебролизина при различной степени тяжести деменции. Всем пациентам были назначены инфузии церебролизина, который вводили внутривенно капельно по 20 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. В общей сложности было произведено 20 инфузий за один курс терапии. Курсовая терапия церебролизином продолжалась в течение всего периода наблюдения длительностью 36 мес, в общей сложности было проведено пять курсов терапии длительностью по 4 нед каждый. Визиты для проведения клинической оценки осуществлялись в следующие временные точки: визит 1 (день 0) — исходный визит перед первым курсом лечения, визит 2 (через 6 мес) — после второго курса лечения, визит 3 (через 12 мес) — после третьего курса лечения, визит 4 (через 24 мес) — после четвертого курса лечения, визит 5 (через 36 мес) — после пятого курса лечения.

Оценка эффективности терапии церебролизином проводилась на каждом визите наблюдения при помощи нейропсихометрических шкал. Оценка безопасности терапии включала показатели жизненно важных функций пациента и учет любых нежелательных эффектов.

Влияние церебролизина на степень тяжести деменции и когнитивные функции определяли с помощью шкалы MMSE; для выявления у пациентов сравнительно легких когнитивных нарушений, а также для оценки зрительного внимания и исполнительных функций использовали модифицированную шкалу оценки болезни Альцгеймера, ее когнитивную часть — Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog+ [16]; для оценки функциональных возможностей, повседневной активности и бытовой адаптации пациентов с деменцией использовали опросник для оценки повседневной активности пациентов — Alzheimer's Disease Cooperative Study Assessment of Daily Living, ADCS-ADL [9].

Статистическая обработка материала исследования осуществлялась общепринятыми методами с использованием программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты представлены в виде среднего значения M и стандартного отклонения δ . Оценка достоверности статистических различий проводилась с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены демографические и клинические характеристики пациентов с сосудистой деменцией в начале наблюдения. Средний возраст пациентов с умеренной деменцией был достоверно выше, чем у пациентов с деменцией легкой степени ($p < 0,01$). Значения показателей по шкале ишемии были одинаковыми у пациентов обеих групп. Сравнительный анализ показателей нейропсихологического тестирования выявил различия в группах пациентов. Суммарная оценка баллов по шкале MMSE была достоверно выше у пациентов с деменцией легкой степени ($p < 0,001$), общий балл по шкале ADAS-cog+ был выше у пациентов с деменцией умеренной степени, чем у пациентов с легкой деменцией, однако различия показателей между группами не достоверны.

Таблица 1

Основные клинические показатели пациентов с сосудистой деменцией в начале наблюдения ($M \pm \delta$)

Показатель	Легкая деменция	Умеренная деменция	p
Средний возраст, лет	61,2 ± 5,6	67,4 ± 7,4	<0,01
Шкала Nachinski, балл	9,6 ± 2,9	9,6 ± 3,1	>0,05
MMSE, общий балл	22,1 ± 3,8	15,8 ± 2,6	<0,001
ADAS-cog+, общий балл	23,1 ± 7,4	27,6 ± 7,7	>0,05

Трехлетний курс терапии и наблюдения закончили 46 пациентов, выход 2 пациентов из группы с деменцией легкой степени был связан с административными причинами.

Оценка эффективности терапии церебролизином по шкале MMSE. У пациентов обеих групп за время наблюдения отмечено улучшение когнитивных функций на каждом из этапов терапии по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

Сравнение эффективности терапии церебролизином в группах пациентов с различной степенью тяжести деменции показало наличие различий между ними, проявляющееся во времени достоверного улучшения общего балла — в группе пациентов с легкой деменцией оно отмечается в середине курсов терапии

и более выражено. На отдаленном этапе наблюдения прирост общего балла остается более выраженным у пациентов с легкой деменцией, чем у пациентов с деменцией умеренной степени. На отдаленном этапе наблюдения сохранялось улучшение показателя ориентации независимо от степени тяжести деменции,

однако в группе пациентов с умеренной деменцией прирост балла по этому показателю был более выраженным. У пациентов с легкой деменцией в большей степени, чем при умеренной деменции, улучшился показатель внимания.

Таблица 2

Эффективность церебролизина по шкале MMSE у пациентов с сосудистой деменцией за время наблюдения ($M \pm \delta$)

Показатель MMSE	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит
Ориентация					
легкая деменция	8,3 ± 1,2	8,4 ± 1,7	8,9 ± 1,9	9,1 ± 2,6	9,6 ± 2,6*
умеренная деменция	5,15 ± 1,4	6,8 ± 2,2**	6,6 ± 2,4*	6,6 ± 1,9**	7,1 ± 1,8***
Запоминание					
легкая деменция	2,7 ± 1,4	2,9 ± 1,1	2,9 ± 1,1	3,0 ± 1,1	2,9 ± 1,1
умеренная деменция	2,3 ± 0,8	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,4
Внимание и счет					
легкая деменция	2,6 ± 1,4	3,4 ± 1,1*	3,3 ± 1,2	3,4 ± 1,25	3,8 ± 1,15**
умеренная деменция	1,2 ± 0,9	1,2 ± 1,5	1,4 ± 1,3	1,6 ± 1,3	1,6 ± 1,3
Воспроизведение					
легкая деменция	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,6	2,2 ± 1,5	2,2 ± 1,6	2,2 ± 1,4
умеренная деменция	1,05 ± 1,4	1,2 ± 1,04	1,2 ± 1,04	0,8 ± 0,9	1,0 ± 0,8
Повторная речь					
легкая деменция	6,7 ± 1,6	6,6 ± 1,8	7,1 ± 1,6	7,3 ± 1,7	7,5 ± 1,8
умеренная деменция	5,6 ± 1,2	7,0 ± 1,2	6,2 ± 1,04*	6,2 ± 0,8	6,2 ± 0,8*
Общий балл					
легкая деменция	22,1 ± 3,8	24,3 ± 4,9	25,0 ± 4,1*	25,6 ± 4,9*	25,8 ± 4,8*
умеренная деменция	15,8 ± 2,6	16,6 ± 3,2	16,4 ± 3,3	16,4 ± 3,3	17,3 ± 3,5

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия в группах по сравнению с первым визитом достоверны: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 3

Эффективность церебролизина по шкале ADAS-cog+ у пациентов с сосудистой деменцией за время наблюдения ($M \pm \delta$)

Показатель по шкале	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит
Память, обучение, усвоение информации					
легкая деменция	5,8 ± 2,4	5,4 ± 2,3	3,7 ± 1,9**	4,0 ± 2,2*	3,25 ± 2,4***
умеренная деменция	5,0 ± 2,7	3,25 ± 2,3*	3,2 ± 2,0*	2,8 ± 1,7**	2,3 ± 2,5**
Конструктивный праксис					
легкая деменция	1,8 ± 0,7	0,8 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,0 ± 0,7***	1,0 ± 0,5***
умеренная деменция	1,3 ± 1,2	1,3 ± 0,8	1,5 ± 1,0	1,4 ± 0,6	1,4 ± 1,3
Идеаторный праксис					
легкая деменция	0,4 ± 0,5	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,5	0,1 ± 0,2**	0,1 ± 0,2**
умеренная деменция	1,5 ± 0,8	0,75 ± 0,9	0,6 ± 0,8***	0,5 ± 0,8***	0,6 ± 1,7***
Качество речи					
легкая деменция	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,9	1,1 ± 0,8	1,0 ± 0,9	0,75 ± 0,9*
умеренная деменция	1,6 ± 0,9	1,2 ± 1,0	1,0 ± 0,7	0,7 ± 0,8**	0,7 ± 1,4**
Понимание речи					
легкая деменция	1,4 ± 0,7	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,6**	0,75 ± 0,7**
умеренная деменция	2,0 ± 0,5	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,7	1,1 ± 0,7***	1,1 ± 1,5***
Зрительное внимание					
легкая деменция	2,4 ± 1,2	1,75 ± 1,4	2,0 ± 1,0	1,4 ± 0,9**	1,4 ± 1,2**
умеренная деменция	3,1 ± 1,15	3,2 ± 1,4	2,8 ± 1,15	1,7 ± 1,4**	1,0 ± 1,6***
Исполнительные функции					
легкая деменция	2,1 ± 1,6	1,25 ± 1,1	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5***	0,25 ± 0,5***
умеренная деменция	2,0 ± 1,2	1,3 ± 1,5	1,5 ± 1,3	0,6 ± 0,8***	0,4 ± 1,6***
Общий балл					
легкая деменция	23,1 ± 7,4	18,25 ± 8,1	17,1 ± 6,7**	15,8 ± 5,8***	13,25 ± 7,6***
умеренная деменция	27,6 ± 7,7	21,6 ± 9,2	21,0 ± 9,0*	17,1 ± 10,5***	15,8 ± 8,4***

В равной степени в обеих группах пациентов улучшился показатель запоминания. У пациентов с умеренной деменцией в большей степени, чем при легкой, улучшились показатели повторной речи.

Оценка эффективности терапии церебролизином по шкале ADAS-cog+. У пациентов обеих групп в середине курсов терапии было отмечено достоверное улучшение общего балла, т.е. его снижение, по шкале ADAS-cog+. На отдаленном этапе наблюдения снижение общего балла было более выраженным у пациентов с умеренной деменцией (табл. 3). Сравнение эффективности терапии церебролизином в группах пациентов с различной степенью тяжести деменции показало наличие различий между ними. В группе пациентов с деменцией легкой степени в большей степени, чем при умеренной, улучшились показатели, характеризующие память, обучение, усвоение новой информации и конструктивного праксиса. В группе пациентов с умеренной деменцией в большей степени, чем при легкой деменции, улучшились показатели идеаторного праксиса, зрительного внимания и исполнительных функций. В равной степени в обеих группах пациентов улучшились показатели качества и понимания обращенной речи.

Оценка эффективности терапии церебролизином по шкале ADL. У пациентов обеих групп в середине курсов терапии произошло улучшение показателей функциональных возможностей и повседневной активности, и достигнутые улучшения сохранялись на отдаленном этапе наблюдения. Сравнение эффективности терапии церебролизином в группах пациентов с различной степенью тяжести деменции показало наличие различий между ними. В группе пациентов с умеренной деменцией в большей степени, чем при легкой, улучшились показатели интеллектуального функционирования, двигательной повседневной активности и способности пациента к самообслуживанию. В равной степени в обеих группах пациентов улучшился показатель повседневного общения. У пациентов с умеренной деменцией ко времени завершения терапии отмечено достоверное улучшение большего количества показателей шкалы, чем при деменции легкой степени тяжести. Отсутствие изменений многих показателей у пациентов с легкой деменцией можно объяснить их достаточной сохранностью к моменту начала терапии.

Заключение

Анализ эффективности длительной терапии церебролизином у пациентов с сосудистой деменцией показал ее положительное влияние на когнитивные, функциональные и двигательные функции пациентов при различной степени тяжести деменции на раннем и отдаленном этапах терапии. Были выявлены особенности влияния препарата на когнитивные и функциональные составляющие в зависимости от степени тяжести деменции и этапа терапии. На фоне терапии церебролизином улучшение когнитивных функций на любом из этапов терапии более выражено при легкой деменции. Улучшение функциональных возможностей на раннем этапе терапии примерно одинаковое при легкой и умеренной деменции, на отдаленном этапе наблюдения улучшение функциональной активности пациентов более выражено при умеренной деменции. На отдаленном этапе наблюдения действие препарата на двигательные функции преобладает при легкой деменции.

На момент завершения трехлетнего периода наблюдения и терапии у 8 (34,8%) пациентов с сосудистой деменцией легкой степени суммарная оценка по шкале MMSE составила более 24 баллов, т.е. выраженность когнитивных нарушений у этих пациентов вышла за рамки деменции. У 6 (26,1%) пациентов с умеренной деменцией суммарная оценка по шкале MMSE составила более 19 баллов, т.е. у этих пациентов изменилась тяжесть деменции до уровня легкой степени.

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую эффективность и безопасность длительной терапии церебролизином. Трехлетняя курсовая терапия церебролизином улучшает когнитивные, функциональные и двигательные функции у пациентов с сосудистой деменцией различной степени тяжести на раннем и отдаленном этапах терапии. Длительная терапия церебролизином способствует стабилизации патологического процесса и замедлению прогрессивности когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой деменцией.

Литература

1. Гаврилова С.И. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера: практическое руководство. М., 2002. 43 с.
2. Гаврилова С.И. и др. Применение церебролизина в комплексной патогенетической терапии болезни Альцгей-

- мера. Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». М., 2002. С. 90—95.
3. Левин О.С. Принципы долговременной терапии деменции // Рус. мед. журн. 2006. № 24. С. 1772—1779.
 4. Левин О.С. Подходы к оптимизации терапии деменции // Журн. неврологии и психиатрии. 2008. № 11. С. 106—111.
 5. Chui H.C. et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers // Neurology. 1992. V. 42. P. 473.
 6. Farlow M.R. et al. Treatment options of Alzheimer's disease // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2008. № 25. P. 408—422.
 7. Fazekas F. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities // Neurology. 1993. V. 43. P. 1683—1689.
 8. Folstein M. et al. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. of Psychiatric Research. 1975. № 12. P. 189—198.
 9. Galasko D. et al. An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease // Alzheimer Disease and Associated Disorders. 1997. № 11. P. 533—539.
 10. Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease // Informahealthcare. London, 2007. P. 363.
 11. McKeel D.W. et al. Dementia. Oxford: Clinical Publishing, 2006. P. 196.
 12. Moessler H. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with vascular dementia. Clinical Study Report. Moscow, 2008. 115 p.
 13. Panisset M. Клинический экспертный доклад о терапевтической эффективности церебролизина при лечении деменции. М., 2002. 25 с.
 14. Reiner M. et al. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia // Wien Mod Wochenschr. 1997. № 147. P. 426—431.
 15. Roman G. et al. Vascular Dementia : diagnostic criteria for research studies. Report from the NINDS-AIREN international workshop // Neurology. 1993. № 43. P. 250—260.
 16. Rosen W.G. et al. A new rating scale for Alzheimer's Disease // Am. J. of Geriatric Psychiatry. 1984. № 141. P. 1356—1364.
 17. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, 1993. P. 36—40.

Поступила в редакцию 02.02.2011 г.

Утверждена к печати 04.04.2011 г.

Сведения об авторах

И.А. Суворова — ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ИГИУВ (г. Иркутск).

Для корреспонденции

Суворова Илона Александровна, тел. 8-916-983-1752; e-mail: ilona.suvorova@mail.ru