

Предупреждение прогрессирования когнитивных нарушений у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга

М.Ю.Максимова, С.Л.Тимербаева,
И.Н.Смирнова, З.А.Суслина

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности церебролизина при легких формах мультиинфарктной деменции. 60 пациентов были разделены на две группы, сопоставимые по всем изучаемым параметрам. В течение 28 дней ежедневно внутривенно капельно вводили церебролизин 10 мл утром и 5 мл вечером в 200 мл 0,85% раствора NaCl или плацебо. Контроль эффективности лечения был оценен клинически. В исследовании установлено значительное улучшение памяти ($p=0,01$), абстрактного мышления и времени реакции в группе больных, получавших церебролизин, что находит свое подтверждение в улучшении показателей ЭЭГ. Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность применения церебролизина при легкой форме мультиинфарктной деменции. Также была выполнена оценка лечебного и превентивного эффекта больших доз церебролизина (15 мл/в день в течение 28 дней) на когнитивные расстройства у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом. Динамика клинического статуса, психометрических и нейрофизиологических показателей была изучена у 42 рандомизированных пациентов в течение 2-летнего наблюдения на фоне ежегодных курсов активного препарата в сравнении с плацебо. Длительное (28 дней) ежегодное лечение церебролизином (15 мл/сут) больных с начальными формами сосудистой

деменции оказывает стабилизирующее действие на процесс в целом, обеспечивает регресс когнитивных нарушений – предикторов сосудистой деменции.

Ключевые слова: предупреждение когнитивных нарушений, рандомизированное клиническое исследование, церебролизин, нейропсихология, вызванные потенциалы.

Prevention of Cognitive Disorders Progression in Patients With Cerebrovascular Diseases

M.Yu.Maximova, S.L.Timerbaeva, Z.A.Suslina,
I.N.Smirnova

Center of Neurology at the Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

The randomized double-blind placebo-controlled study of the effectiveness of cerebrolysin in a mild form of multiinfarct dementia was carried out. Sixty patients were divided in two equal groups differing significantly at the beginning of the study by none of the compared parameters. They received for 28 days daily drop intravenous doses of cerebrolysin (15 ml of the drug in 200 ml of a 0.85 % NaCl solution: 10 ml in the morning and 5 ml in the evening) or placebo in the same amount of the solution. The control of the therapy effectiveness was instituted clinically. The study found a significant improvement of the memory ($p=0,01$), abstract thinking and time of reaction in the patients on cerebrolysin, confirmed also by the EEG-mapping. It is believed advisable to use the drug cerebrolysin in mild forms of multiinfarct dementia. The aim of the trial: assessment of the therapeutic and prophylactic effect of large doses of cerebrolysin (15 ml/p.d. during 28 days) on cognitive disorders in patients with arterial hypertension and atherosclerosis. Dynamics of the clinical status, neuropsychological and neurophysiological parameters of 42 randomised patients has been studied for two years against the background of annual cerebrolysin therapy by a double – blind placebo-controlled method. Prolonged (28 days) annual cerebrolysin treatment (15 ml/p.d.) of patients with a slight decrease in cognitive functions exercises a stabilizing influ-

ence on the whole process, ensures the regression of cognitive disorders, predictors of vascular dementia.

Key words: prevention of cognitive disorders, randomised clinical trial, cerebrolysin, neuropsychology, evoked potentials.

Сосудистая патология головного мозга в своем развитии сопровождается, помимо очаговых неврологических симптомокомплексов, развитием когнитивно-мнестических нарушений, иногда с исходом в тяжелую степень деменции [2; 6, 7]. Все это объясняет то пристальное внимание, которое уделяется в настоящее время изучению различных аспектов данной проблемы, в том числе вопросам лечения с целью предупреждения или замедления темпов прогрессирования патологического процесса.

С увеличением продолжительности жизни в популяции возрастает частота сосудистых заболеваний головного мозга, приводящих к выраженным двигательным, речевым и психическим нарушениям, в результате чего наблюдается рост числа больных с сосудистой деменцией. Сосудистая деменция занимает второе место по частоте после болезни Альцгеймера и среди всех видов деменций, наблюдающихся у лиц пожилого возраста, составляет 17% [13].

В силу социальной значимости профилактики деменции является одной из ведущих проблем неврологии. Сосудистая деменция чаще всего – результат хронических прогрессирующих изменений мозга, в первую очередь дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического и атеросклеротического генеза. К сосудистой деменции относится также мультиинфарктная деменция, в основе которой лежат множественные очаговые изменения ткани мозга ишемического характера. Однако деменция у больных с хронической ишемией мозга развивается исподволь уже на конечных стадиях сосудистого процесса, а начальными симптомами заболевания зачастую являются легкие когнитивные нарушения у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом. Поэтому особое значение приобретает ее патогенетическое лечение с целью предупреждения или замедления темпов прогрессирования когнитивных расстройств на ранних стадиях развития.

Исходя из патогенеза, главными направлениями медикаментозной терапии при хронических формах cerebrovasкулярных заболеваний можно считать:

1 – лечение основного сосудистого заболевания, приведшего к развитию дисциркуляторной энцефалопатии, или нарушений мозгового кровообращения (НМК) – артериальной гипертензии и атеросклероза;

2 – улучшение кровоснабжения мозга (гемокорректорная, кардиальная и вазоактивная терапия);

3 – улучшение функции нервных клеток, находящихся в условиях гипоксии, с помощью препаратов, ускоряющих их метаболизм.

С целью улучшения собственно познавательных (когнитивных) функций используют ноотропные или нейротрофические препараты.

Если в отношении первых двух направлений лечения сосудистых больных на основании многочисленных международных мультицентровых исследований выработаны конкретные рекомендации, то объективная оценка эффективности препаратов третьей группы, различных по своей фармакологической направленности, крайне сложна. В связи с этим единственными заслуживающими признания становятся результаты двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований. Исходя из этого, было признано целесообразным проведение двух клинических испытаний одного из препаратов, получившего широкое распространение в нашей стране – церебролизина.

Целью исследований была оценка лечебного и превентивного эффекта больших доз церебролизина на когнитивные нарушения при легкой форме мультиинфарктной деменции у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом.

Общие сведения о препарате

Церебролизин – пептидгидрогический препарат, оказывающий мультимодальное действие на центральную нервную систему. В многочисленных экспериментальных исследованиях показано его позитивное влияние на регуляцию энергетического метаболизма нейронов, снижение уровня лактацидоза и активности свободно-радикального окисления в мозге, модуляцию синаптической пластичности, интенсивность роста нейронов *in vitro* и *in vivo* [1, 5, 12, 16].

Церебролизин – препарат, который действует подобно нейротрофическим факторам мозга [9]. Его активным началом, вероятно, являются содержащиеся в его составе пептиды низкой молекулярной массы и аминокислоты, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать ре-

Информация о препарате

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая cerebrovasкулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 нед (5 инъекций/инфузий в неделю, жела-

ЦЕРЕБРОЛИЗИН (Эвер Нейро Фарма Гмбх, Австрия) Раствор для инъекций

тельно – ежедневно). При острых состояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно. При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейропедиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

цепторы нейротрофических факторов в мозге. В результате проведенных исследований установлено, что в церебролизине идентифицируются миметики цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и глиального нейротрофического фактора (GDNF), а также двух факторов роста инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) и инсулиноподобного фактора роста II (IGF-II). Эти структуры являются, по видимому, лигандами тирозинкиназных рецепторов, а также рецептора апоптоза p75, активирующими большой спектр сигнальных внутриклеточных процессов в нервной ткани [9, 14, 15].

Клинические исследования эффективности и безопасности церебролизина показали его хорошую переносимость, даже в весьма высоких дозах, достигающих 50 мг/сут [4, 11], благоприятное влияние на память, внимание, абстрактное и практическое мышление с соответствующей динамикой показателей электроэнцефалограммы [3, 8, 17]. Благодаря этим свойствам церебролизин может рассматриваться как средство превентивной нейропротекции у пациентов с риском развития прогрессирующих интеллектуально-мнестических нарушений и сосудистой деменции.

Эффективность церебролизина при легких формах мультиинфарктной деменции

В испытание были включены 60 больных (30 женщин и 30 мужчин) 50–65 лет. Критериями включения в исследование были: мягкая и умеренная артериальная гипертензия с бескризовым течением длительно более 5 лет или неокклюзирующий атеросклероз экстрацеребральных артерий; снижение когнитивных функций легкой степени (начальные формы сосудистой деменции); мелкоочаговые изменения в ткани головного мозга или расширение путей циркуляции цереброспинальной жидкости, по данным КТ; легкая неврологическая симптоматика. Диагностика легкой формы мультиинфарктной деменции осуществлялась на основании клинического и психологического обследования.

Рандомизированное испытание осуществлялось двойным слепым плацебо-контролируемым методом. Формирование групп А и Б выполнялось с использованием стратификации по полу пациентов. Препарат производства фирмы EBEWE (Австрия), закодированный как серия А (церебролизин) и серия Б (плацебо) в течение 28 дней ежедневно вводился внутривенно капельно утром по 10 мл на 200 мл 0,85% раствора NaCl и по 5 мл в/м вечером. Эффективность препарата после проводимой терапии оценивали клинически, психологически, а также электрофизиологически.

Клинический эффект оценивали по 5-ступенчатой шкале: «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно», «отсутствие эффекта». Анализ клинической картины проводили с учетом выраженности и продолжительности таких субъективных признаков заболевания, как головная боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, повышенная утомляемость, шум в голове. Одновременно исследовали степень выраженности расстройств двигательной, координаторной и рефлекторной сферы, чувствительных, речевых и экстрапирамидных нарушений.

Психологическое исследование проводили с помощью теста Арнольда–Кольмана [3] и путем измерения времени реакции на стимулы. Ведущими при определении эффективности проводимого лечения считали психологический тест Арнольда–Кольмана, который обеспечивает оценку психологического статуса на основании выполнения ряда проб на аб-

страктное, практическое мышление и память, а также тест на скорость реакции.

При исследовании абстрактного мышления обследуемому предлагалось найти близкие по смыслу пословицы; продолжить числовые ряды, установив закономерность их построения; выполнить задания по обобщению на основании законов формальной логики. При исследовании практического мышления – упорядочить конструкцию предложений; установить соответствие понятий; провести сравнение понятий, выбрав синонимы и исключив понятия, входящие в другое «смысловое поле»; выявить абсурдность отдельных понятий и предложений. Исследование памяти проводили при помощи 3-х проб: запоминание и пересказ 3 коротких рассказов, проверка ассоциативной памяти и памяти на числа. Результаты выполнения проб оценивали в баллах. Полученные оценки суммировались соответственно «блокам» (абсолютная оценка) и делились на количество субтестов в каждом блоке (средний балл). Максимальные средние оценки по результатам здоровых испытуемых составили: 3,8 балла для абстрактного мышления, 4,5 балла для практического мышления, 3,5 балла для памяти. Более низкие оценки указывали на снижение уровня абстрактного и практического мышления, а также памяти.

Исследование времени реакции проводили при помощи прибора фирмы «Schuhfried» (Австрия). На панель установки по определенной программе подавались зрительные (красный и желтый цвет) и слуховые (звуковой тон) сигналы или их сочетание. При появлении определенного сигнала обследуемый нажимал на клавишу, прекращая действие этого сигнала. При обработке результатов было принято, что время реакции на одиночный (простой) стимул менее 300 мс и на сочетание сигналов (сложный стимул) менее 450 мс является нормой. Таким образом, в обработку были включены результаты исследования только тех пациентов, время реакции которых превышало указанные значения.

До и после лечения всем пациентам проводилась регистрация ЭЭГ с функциональными пробами (фотостимуляция, гипервентиляция). Запись ЭЭГ осуществляли на 16-канальном электроэнцефалографе РИИГА-2000 («Альвар», Франция) при би- и монополярном (с усредненным электродом) способах отведений. Результаты визуального анализа ЭЭГ оценивались полуколичественно как «легкое», «среднее» или «выраженное» отклонение от нормы. ЭЭГ обрабатывалась также количественно с последующим компьютеризированным топографическим представлением данных спектрального анализа (микро-ЭВМ «Картовар-3», «Альвар», Франция). При этом оценивалась величина абсолютных значений мощности ЭЭГ в выделенных (Δ , θ , α , β) частотных диапазонах.

Статистическую обработку проведенного исследования осуществляли в независимом Центре биометрической документации и медицинской статистики (Грац, Австрия) с использованием параметрических и непараметрических критериев статистической обработки и вариационного анализа (ANOVA). Сравнительный анализ исходных данных 2 сформированных для обследования групп больных (А и Б) показал их хорошую сопоставимость: между ними отсутствовали значимые различия по всем оцениваемым параметрам.

Кроме того, в протоколах испытаний фиксировались побочные действия и оценка индивидуальной переносимости препарата больными, которая у 84 % больных была оценена как «очень хорошая» и «хорошая».

Сравнительная характеристика групп больных до начала исследования			
Показатель	Группа церебролизина, n=21	Группа плацебо, n=21	Уровень значимости
Соотношение полов, жен/муж	12/9	12/9	$p=1,00$, точный критерий Фишера
Возраст, год ($\pm SD$)	57,9 $\pm$ 6,0	55,9 $\pm$ 5,5	$p=0,28$, Т-критерий Стьюдента
Масса тела, кг ($M \pm SD$)	77,5 $\pm$ 8,8	80,4 $\pm$ 14,6	$p=0,44$, Т-критерий Стьюдента
Рост, см ($M \pm SD$)	166,9 $\pm$ 5,6	167,0 $\pm$ 9,1	$p=1,00$, Т-критерий Стьюдента
Систолическое АД, мм рт.ст. ($M \pm SD$)	152,1 $\pm$ 12,9	159,7 $\pm$ 20,7	$p=0,18$, Т-критерий Стьюдента
Диастолическое АД, мм рт.ст. ($M \pm SD$)	93,6 $\pm$ 8,2	95,6 $\pm$ 11,3	$p=0,69$, U-тест Манна-Уитни
Длительность болезни, год ($M \pm SD$)	12,5 $\pm$ 7,7	17,1 $\pm$ 8,2	$p=0,072$, Т-критерий Стьюдента
Сахарный диабет, число случаев	3	1	$p=0,36$, точный критерий Фишера
Тяжесть клинического синдрома, балл (медиана и интерквартильный отрезок)	11 [8; 12,5]	11 [7; 13]	$p=0,99$, U-тест Манна-Уитни

Оценка клинической эффективности препарата, включая лабораторные и инструментальные данные, проведенная в динамике (по критериям Колмогорова–Смирнова, Вилкоксона–Манна–Уитни), показала отсутствие существенных различий клинических показателей в сравниваемых группах больных. Однако примерно у 1/3 больных в обеих группах отмечалось существенное субъективное улучшение общего состояния.

Данные ЭЭГ-исследований в ходе испытаний были неоднозначны. Выраженная динамика биоэлектрической активности мозга на основании визуального анализа ЭЭГ наблюдалась также у 1/3 больных обеих групп. В большей части этих случаев ЭЭГ характеризовалась улучшением выраженности основного ритма, повышением его реактивности на функциональные пробы, уменьшением выраженности медленно-волновой активности как в области очага, так и за его пределами. Однако статистическая обработка результатов визуального анализа не позволила выявить существенных различий динамики ЭЭГ в сопоставляемых группах больных. Иные результаты были получены при анализе данных компьютеризированной топографии ЭЭГ. Здесь важно отметить, что лишь анализ количественных данных компьютеризированной ЭЭГ топографии, выполненный с использованием средств непараметрической статистики (тесты Вилкоксона и Вилкоксона–Манна–Уитни) позволил более объективно ответить на вопрос об эффективности влияния церебролизина на биоэлектрическую активность мозга. Было установлено, что препарат достоверно усиливает показатели мощности ЭЭГ в широком диапазоне частот, кроме Δ -диапазона (0,5–3,5 колебаний в 1 с), что может свидетельствовать о благоприятном влиянии церебролизина на общее функциональное состояние мозга.

Наиболее информативными в оценке эффективности церебролизина были данные психологического исследования. Его результаты выявили статистически значимое улучшение выполнения тестов на абстрактное мышление и память у больных, получавших церебролизин ($p < 0,01$). Кроме того, в обеих группах было отмечено уменьшение времени реакции на простые стимулы и на сочетание сигналов, но эти показатели были лучше также в группе больных после лечения церебролизином ($p < 0,005$).

Таким образом, проведенное по действующим стандартам двойное слепое плацебо-контролируемое исследование свидетельствует о том, что у больных с легкой степенью деменции, обусловленной множественными инфарктами головного мозга, после проведения указанного курса лечения церебролизином отмечается улучшение абстрактного мышления, памяти и показателей времени реакции. К объективным данным об эффективности действия препарата могут быть отнесены также измене-

ния биоэлектрической активности мозга, что находит свое подтверждение в улучшении показателей картированной ЭЭГ. Результаты проведенного исследования позволяют положительно оценить опыт применения церебролизина у больных с легкими формами мультиинфарктной деменции.

Эффективность церебролизина в лечении и предупреждении прогрессирования когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом

Целью исследования была оценка лечебного и превентивного (замедляющего прогрессирование заболевания) эффекта больших доз церебролизина на когнитивные нарушения у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом. Для этого изучали динамику клинического статуса, психометрических и нейрофизиологических показателей в течение 2-летнего наблюдения на фоне ежегодных курсов активного препарата в сравнении с плацебо. Анализ включал в себя определение непосредственного действия каждого курса лечения и отсроченного протективного эффекта (суммарного действия повторных курсов).

В испытание, проводимое двойным слепым плацебо-контролируемым методом, были включены 42 больных (24 женщины, 18 мужчин) с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (таблица).

Критерии включения в исследование: мягкая и умеренная артериальная гипертензия с бескризовым течением длительностью более 5 лет; снижение когнитивных функций легкой степени; мелкоочаговые изменения в ткани мозга или расширение путей циркуляции цереброспинальной жидкости по данным КТ; легкие неврологические симптомы.

Критерии исключения из исследования: гемодинамически значимые атеросклеротические изменения магистральных артерий головы; средняя и тяжелая степень снижения когнитивных функций по тесту Арнольда–Кольмана; острое НМК; болезнь Альцгеймера и другие виды деменции, не связанные с сосудистым заболеванием мозга; тяжелые соматические заболевания.

Сравнительный статистический анализ (по Т-критерию Стьюдента, точному критерию Фишера) исходных данных двух сформированных для обследования групп больных (А и Б) показал их сопоставимость, т.е. отсутствие значимых различий по всем оцениваемым показателям.

Курсы лечения включали в себя внутривенные капельные введения в течение 28 дней 15 мл препарата (на 200 мл физиологического раствора) производства фирмы EBEWE (Австрия), закодированного как серия А и Б (церебролизин и плацебо). Первый курс

лечения получили 42 больных (2 группы по 21 пациенту). Повторный курс инъекций спустя год после первого получили 36 больных: 19 в группе А и 17 в группе Б. Из базового лечения в течение всего периода наблюдения исключались ноотропы и психотропные средства. 6 больных выбыли из исследования по разным причинам, не связанным с проводившимся лечением.

Оценка эффективности непосредственно каждого из двух курсов лечения и спустя год после их завершения основывалась на результатах:

1. Клинического анализа, включающего общеклинический осмотр (артериальное давление, пульс); исследование неврологического статуса; субъективную оценку основных симптомов клинического синдрома болезни (головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна, утомляемость, нарушение памяти) с использованием 5-балльной рейтинговой шкалы со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого симптома (от «0» – нет нарушений; до «4» – грубые нарушения). Эффект лечения исследователь и больной оценивали по 5-ступенчатой шкале: «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно», «отсутствие эффекта».
2. Нейропсихологического обследования, состоящего из следующих тестов:
 - а) оценки времени реакции на сочетание сигналов «свет + свет» (FF) и «свет + звук» (FT);
 - б) исследования внимания с помощью методики «Отыскивание чисел по таблицам Шульте» с оценкой времени поиска;
 - в) исследования умственной работоспособности по методике «Вычитание «100-7=...» с оценкой времени выполнения и количества ошибок;
 - г) исследования мышления и слухо-речевой памяти с использованием методики Арнольда-Кольмана (см. выше).
3. Нейрофизиологических методов, представленных когнитивными вызванными потенциалами (ВП) «Р 300». Исследование Р300 проводилось по стандартной методике в ситуации случайно возникающего события («Odd-ball paradigm») на слуховые стимулы. Выделение ВП проводилось на приборе Viking IV (Nicolet, США), с использованием программы Advance EP и последующей обработкой в программе Eplex. Анализировали параметры сенсорного ответа и когнитивного комплекса.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась аналогично предыдущей работе. Следует еще раз подчеркнуть, что в ходе исследования каждый из пациентов проходил 5-кратное обследование: до начала первого курса введения препарата (I), сразу после его окончания (II), через год перед началом второго курса (III), вновь по его завершению (IV) и еще раз спустя год (V). Всего больные находились под наблюдением около 26 мес.

Результаты исследования

I. Переносимость лечения

Побочные эффекты на фоне I-го курса лечения были зафиксированы у 5 больных, в том числе у 4 пациентов в группе Б и лишь у 1 больной в группе А. Лишь в 1 наблюдении (группа Б) связь возникших побочных эффектов с проводимой терапией была оценена лечащим врачом как «вероятная», а в остальных – как «неизвестная». В период 2-го курса инъекций побочные эффекты отмечались у 2 больных группы активного лечения и у 4 больных группы плацебо.

II. Эффективность лечения

Динамика субъективных клинических симптомов. Сопоставление балльной оценки тяжести клинического синдрома до начала исследования и по его завершении (спустя 2 года) выявило статистически значимое улучшение состояния больных группы церебролизина по всем клиническим симптомам, в то время как в группе плацебо значимая позитивная динамика касалась лишь части из них. Статистически значимых различий по клинической оценке больных двух групп в какие-либо этапы исследования не наблюдалось.

Заключительная оценка эффективности лечения врачом и пациентом. После каждого курса лечения врач и больной выносили субъективную заключительную оценку эффективности лечения в соответствии с представленной в протоколе исследования 5-ступенчатой шкалой: «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно», «без эффекта». Количество больных, оценивших результаты терапии как «отлично», было одинаковым в обеих группах – 10%. Доля оценок «хорошо» и «удовлетворительно» преобладала в группе А – 38 и 52% в сравнении с группой Б – 30 и 40% соответственно. При этом группы больных отчетливо различались по частоте случаев с оценкой «неудовлетворительно» – 20% в группе Б при отсутствии таковых в группе А ($p=0,01$). Отрицательная оценка терапии была вынесена 4 больными группы Б в связи с развитием у них побочных эффектов, описанных выше.

Результаты нейропсихологического исследования. Исходная степень снижения психологических функций в рандомизированных группах оценивалась как «легкая» без межгрупповых различий.

После 1-го курса инфузий препарата отмечалось улучшение в обеих группах больных по всем исследованным тестам, однако оно было значимым лишь в отношении мышления (абстрактное и практическое) и памяти. При этом в группе церебролизина уровень значимости различий был выше, чем в группе плацебо ($p<0,01$ против $p<0,05$), а оценка выполнения пробы на абстрактное мышление соответствовала норме.

Спустя год исследуемые группы больных статистически значимо ($p<0,05$) различались по качеству проб абстрактного мышления: в группе церебролизина оно сохранилось стабильно нормальным, в то время как в группе плацебо – ухудшилось.

В результате 2-го курса лечения достоверная положительная динамика в обеих группах касалась только одного показателя – слухо-речевой памяти ($p<0,05$). При этом в группе активного лечения результаты выполнения проб на запоминание стали соответствовать норме, а в группе плацебо оставались сниженными. Кроме того, в группе церебролизина на уровне нормальных показателей сохранялось и абстрактное мышление, сниженное у больных группы плацебо.

В катамнезе, т.е. через год после окончания последнего курса лечения продолжалась тенденция к улучшению и сохранению оценок когнитивных функций (мышление и память) у больных группы церебролизина на уровне нормы. В группе плацебо улучшение не было столь отчетливым и оставалось в рамках легкого снижения. Более того, при финальном исследовании выявлялось статистически значимое различие ($p<0,05$) между группами в пользу церебролизина по параметру, характеризующему состояние функции внимания – времени поиска чисел по таблицам Шульте.

Корреляционный анализ взаимосвязей клинических и психологических параметров показал, что как в период начальных исследований, так и на заключительном этапе испытания, отмечалась значимая взаимозависимость между характеристиками функции внимания и степенью тяжести таких клинических симптомов, как головная боль, утомляемость, состояние сна и память и в группе церебролизина, и в группе плацебо.

Результаты нейрофизиологического исследования. До начала испытания рандомизированные группы больных были сопоставимы по всем исследованным параметрам ВП Р300.

Показатели сенсорной составляющей ответа Р300 имели однонаправленную динамику в обеих группах без значимых межгрупповых различий. Так, амплитуда V волны характеризовалась нарастанием на протяжении всех этапов испытания. Латентность же пика N1 в период 1-го года наблюдения имела тенденцию к нарастанию и снизилась в обеих группах лишь к моменту последней регистрации.

Наибольший интерес с точки зрения объективизации состояния когнитивных функций представлял собой анализ параметров когнитивной составляющей ответа Р300. Последние имели в основном тенденцию к улучшению у больных обеих групп, однако при 4-ом и завершающем исследованиях было выявлено значимое различие ($p=0,01$) по показателю амплитуда пика N3 с преобладанием ее величины в группе активного лечения.

Кроме того, проведенный дискриминантный анализ совокупности признаков когнитивной составляющей ответа Р300, характеризующий степень распознавания признаков, показал статистически значимое ($p=0,0032$) различие между группами по большому числу параметров (90%), подтверждающее более высокую эффективность лечения церебролизином в сравнении с плацебо.

Проведенный корреляционный анализ электрофизиологических и нейропсихологических показателей выявил разнонаправленные непостоянные корреляционные связи между динамическими (временными) характеристиками психической деятельности и параметрами как сенсорной, так и когнитивной составляющих Р300 в обеих группах больных.

Таким образом, проведенные нами исследования с использованием двойного слепого плацебо-контролируемого метода показали, что курсы повторных с интервалом в год внутривенных инфузий 15 мл церебролизина в течение 28 дней обладают эффективностью и безопасностью при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. Субъективный статус пациентов в группе церебролизина значимо улучшился после первого курса терапии и сохранялся в стабильном состоянии в течение последующих двух лет. Психометрический контроль выявил статистически значимое стойкое улучшение памяти, функции внимания, абстрактного и практического мышления с достижением нормального уровня исследуемых параметров уже после первого курса введения препарата. По показателю времени поиска чисел в таблицах Шульте, характеризующему состояние функции внимания, различия между группами активного лечения и плацебо были статистически значимыми. Эффективность действия церебролизина подтверждали позитивные изменения параметров когнитивной составляющей ответа ВП Р300, зафиксированные уже после первого курса лечения и сохранившиеся на протяжении всего пе-

риода наблюдения с достоверным преобладанием в сравнении с плацебо.

О благотворном влиянии курсового лечения большими дозами церебролизина (от 15 до 30 мл/сут) на выраженность неврологических, когнитивных и поведенческих нарушений и улучшение биологической активности головного мозга у больных с сосудистой деменцией имеются и более ранние отдельные сообщения [3, 8, 17]. Предполагается, что церебролизин влияет, главным образом, на более «подвижные», нейродинамические аспекты мнестической и познавательной деятельности, связанные с функционированием подкорковых структур или кортикально-субкортикальных связей [8]. Полученные нами в рамках настоящего исследования данные о динамике некоторых параметров когнитивных вызванных потенциалов Р300 у больных, получавших лечение церебролизином, вполне согласуются с этим положением.

Важной отличительной чертой представленных нами исследований, которая придает им особый интерес, является попытка проследить эволюцию достигнутых терапевтических результатов, оценить их продолжительность и стабильность. Благодаря такому методическому подходу в организации нашего исследования, удалось убедиться в некоем накопительном эффекте позитивных влияний церебролизина на ряд интеллектуально-мнестических функций у обследованных больных. Исходя из этого, представляется возможным утверждать о возникновении не кратковременной, а стойкой, длительностью не менее года, стабилизации патологического процесса. Данный факт может послужить основой для формирования оптимальных терапевтических схем использования церебролизина при начальных проявлениях когнитивных расстройств на фоне сосудистых заболеваний мозга. В этом плане целесообразно дальнейшее изучение его эффективности не только, как лечебного, но и профилактического средства, имея в виду данные о дозозависимой выраженности положительного влияния препарата [10]. Авторам было показано, что доза церебролизина в 30 мл/сут более эффективна в отношении проявлений дегенеративной деменции, чем 10 мл/сут. В исследовании канадских ученых этот факт получил дальнейшее подтверждение, так как был продемонстрирован удивительно высокий результат лечения болезни Альцгеймера сверхвысокими дозами церебролизина [Panisset M. et al., 1999].

Выполненные нами по международным стандартам контролируемые исследования свидетельствуют о том, что у больных с легкими когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза, после проведения повторных курсов лечения церебролизином с интервалом в год отмечается стабильное улучшение субъективного статуса пациентов, а также стойкое повышение памяти, функции внимания, абстрактного и практического мышления, по меньшей мере, на протяжении 12 мес после завершения лечения. Эти клинические данные сопряжены с положительной динамикой нейрофизиологических параметров когнитивной составляющей ответа ВП Р300. Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что курсовое ежегодное лечение церебролизином (15 мл/сут) больных с начальными формами сосудистой деменции обеспечивает регресс когнитивных нарушений, оказывает стабилизирующее действие на процесс в целом, предупреждая его прогрессирование.

Литература

1. Алрас А. Церебролизин: общие сведения III-й Международный симпозиум по церебролизину. Тезисы. М.: 1991; 5.
2. Верещагин Н. В., Калашникова Л. А., Гулевская Т. С, Милови-дов Ю. К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к 100-летию первого описания. Журн. невропат. и психиатр. 1995; 1: 98–103.
3. Верещагин Н.В., Некрасова Е.М., Лебедева Н.В., Суслина З.А. и др. Легкие формы мультиинфарктной деменции: эффективность церебролизина Советская медицина. 1999; 11: 6–8.
4. Виленский Б.С. Инсульт-профилактика, диагностика, лечение. С-Пб. 1999; 277–282.
5. Виндиш М. Церебролизин – последние результаты в оценке мультимодального действия препарата III-й Международный сим-позиум по церебролизину. Тезисы. М.: 1991; 81–86.
6. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. Неврологический жур-нал. 1999; 3: 4–11.
7. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза Трудный пациент. 2006; 4: 7: 33–39.
8. Яхно Н.Н., Дамулин И.В, Захаров В.В. и др. Опыт применения высоких доз церебролизина при сосудистой деменции. Тер. Архив. 1996; 68: 10: 65–69.
9. Harbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G. et al. Antiapoptotic ef-fects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of em-bryonic chick cortical neurons J Neural Trasm. 2001; 108: 4: 459–73.
10. Hebenstreit Y.F. Die Wirkungeines Aminosäure – Peptid-Extraktes bei zerebralen Funktions störungen in der Gerontopsychiatrie Neurop-sychiatrie. 1986; 1: 1: 38–44.
11. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stro-ke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005; 112: 13: 415–28.
12. Pischwanger A., Paier B., Windisch M. Modulation of protein synthe-sis development and aging. Amino Acids. 1990; 3: 651–657.
13. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular demen-tia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN. International Workshop Neurology. 1999; 43: 250–260.
14. Riley C., Hutter-Paier B., Windisch M., Doppler E., Moessler H., Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slic-es against cell death after glutamate intoxication. J Neural Transm. 2006; 113: 1: 103–10.
15. Satou T., Itoh T., Tamai Y., Ohde H., Anderson A.J., Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathe-tic trunks. J Neural Transm. 2000; 107: 11: 1253–62.
16. Windisch M., Pischwanger A. Changes of brain metabolism of rats due to long term treatment with a peptide derivative Drug. Res. 1985; 35: 1353–1356.
17. Xiao S., Yan H. and the Cerebrolysin Study Group. The efficacy of Cerebrolysin in patients with vascular dementia: results of a chinese multicentre, randomised, double-blind, placebo-cout-rolled trial Hong Xoreg J Psychiatry. 1999; 9: 2: 13–19.