

Церебролизин для лечения сосудистой деменции (Обзор клинических исследований)

Н. ЧЕН, М. ЯН, К. ЧЖУ, Ц. ГО, М ЧЖОУ, Л. ХЕ



THE COCHRANE
COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library*
2013, Issue 1

<http://www.thecochranelibrary.com>



Cerebrolysin for vascular dementia (Review)
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Церебролизин для лечения сосудистой деменции

Обзор клинических исследований

Н. ЧЕН, М. ЯН, К. ЧЖУ, Ц. ГО, М ЧЖОУ, Л. ХЕ

Отделение неврологии, Западно-китайская клиника, Университет Сихуань, Китай

Отделение эпидемиологии и медицинской статистики, Школа общественного здравоохранения,

Университет Сихуань, Китай

Сосудистая деменция (СД) – широко распространенное заболевание среди лиц пожилого и старческого возраста, которое также может возникнуть и у молодых людей. Данные о заболеваемости существенно колеблются: на западе и в Китае - это вторая по распространенности форма деменции после болезни Альцгеймера (БА) (Общество невропатологов 2001) (Донг 2007; Чжан 2012), в то время как в Японии это, по-видимому, - самая распространенная форма деменции (Аггарвал 2007). Разница в показателях, с высокой долей вероятности возникает по причине использования различных методик исследований и диагностических критериев. Заболеваемость двумя основными типами деменции увеличивается с возрастом; по оценке коэффициент распространённости СД удваивается каждые 5,3 года, а для БА он удваивается каждые 4,5 года (Обрин 2003).

Термин - сосудистая деменция обозначает совокупность когнитивных и функциональных нарушений. Сосудистая деменция также может рассматриваться как подкласс более крупного синдрома сосудистых когнитивных нарушений (СКН), связанных с нарушениями мозгового кровообращения (Аггарвал 2007). В плане этиологического фактора СД включает в себя деменцию, вызванную ишемическим или геморрагическим нарушением мозгового кровообращения (НМК) и ишемически-гипоксическим поражением головного мозга сердечно-сосудистого происхождения (Román 2002). В настоящий обзор (целью которого являлось провести оценку эффективности и безопасности Церебролизина для лечения сосудистой деменции) включены результаты 6 клинических исследований (597 пациентов), которые представляли собой рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ).

Окончательные результаты исследований продемонстрировали значительное улучшение когнитивных функций и общего состояния у пациентов с легкой и умеренной СД после приема Церебролизина без достоверно значимых побочных реакций. Данные некоторых клинических исследований показали, что Церебролизин проявил эффективность при лечении СД. Известно, что Церебролизин обладает нейротрофической активностью, которая была продемонстрирована на различных моделях *in vitro* и *in vivo*. Например, он проявляет действие подобное фактору роста нервной ткани (NGF) на нейроны от дорсальных корешковых ганглиев (Сатой 1993). Его множественные эффекты стимулируют нейропротективное действие, нейропластичность и нейрогенезис. В нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* выдвигаются предположения о следующих механизмах действий:

1. Церебролизин может снижать образование амилоидных бактерий, путем регуляции белка-предшественника амилоида (APP) (Рокенштайн 2006).
2. Препарат может защищать нейроны от апоптоза и дегенерации, вероятно, вследствие ингибирования кальпаина (Акай 1992; Хартбауэр 2001).
3. Может моделировать нейронные связи усиливая разрастание нейритов, защищая имеющиеся нейриты от дегенерации и повышая синоптическую плотность, обеспечивая таким образом нейропластические процессы (Маслиах 1999; Рокенштейн 2003).
4. Препарат также может снижать физиологический апоптоз вновь появившихся клеток и повышать число новых нейронов, стимулируя, таким образом, развитие нервной ткани (Татебаяши 2003).

Для исключения вероятности систематических ошибок кроме строгого соблюдения требований, предъявляемых к РКИ, два автора (Н. Чен и М Янг) провели оценку независимо друг от друга в соответствии с Kokranовскими критериями программы определения риска систематических ошибок (Хиггинс, 2011).

Критерии включения и исключения были четко обозначены во всех исследованиях. Для подтверждения диагноза СД, использовалась компьютерная томография (КТ) или сканирование головного мозга с помощью магнитной резонансной томографии, или и то и другое, а также во всех критериях включения были учтены показатели по модифицированной шкале оценки ишемии по Хачинскому (HIS, Хачинский 1975) ≥ 7 или модифицированная HIS (Пантони 1993) > 4 .

Средний возраст участников каждой исследуемой группы варьировал от 60,4 до 70,8 лет.

Во всех включенных исследованиях, Церебролизин вводился в качестве внутривенных инъекций на растворе хлорида натрия 0,9% или растворе глюкозы.

В четырех клинических исследованиях проводилось сравнение Церебролизина с плацебо (Верещагин 1991; Сяо 1999; Мюрешану 2008; Гехт 2011), в то время когда в других двух клинических исследованиях проводилось сравнение эффективности стандартной терапии цереброваскулярных заболеваний с использованием Церебролизина и без него (Лян 2001; Чжан 2003). Дозировка Церебролизина, использованная в этих клинических исследованиях составила 10 - 30 мг в сутки, но длительность периода лечения в исследованиях была разной.

В большинстве своем общие результаты показывали

положительные изменения когнитивных функций, но для оценки динамики использовались различные методики, включая показатель минимальной среднеквадратической ошибки (MMSE), оценку по ADAS-cog+ (Когнитивный подраздел шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера, дополненная версией), оценку по HDS (Шкала деменции Хасегава), оценку по WISA (Шкала интеллекта взрослых Векслера), тест на зрительно-моторную координацию А и тест "рисования часов". В трех исследованиях также сообщалось об общих функциях пациентах до и после лечения (Верещагин 1991; Сюо 1999; Гехт 2011), которые были оценены по следующим методикам: CIBIC+ (Оценка изменения состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц), CIBIS+ (Шкала оценки на основе впечатления врача о состоянии пациента, основанное на интервью), ADL (повседневная деятельность), CGI (Общее клиническое впечатление исследователя), SCAG (Гериатрическая шкала клинической оценки компании Sandoz) или NAI (Опросник по оценке деятельности Нюрemberга).

Во всех включенных исследованиях указывалось на то, что пациенты в них были произвольно распределены по группам исследования, но только в двух исследованиях (Чжан 2003; Гехт 2011) имелась информация о формировании случайной последовательности:

Имелось определенные отлияния в продолжительности наблюдений. В трех исследованиях длительность составила 15 дней (Лян 2001 г.) и 4 недели (Верещагин 1991 и Сюо 1999). Мы установили, что на разных фазах клинического исследования Мюрешану (2008): в пилотной фазе производилась оценка действия Церебролизина после четырехнедельного лечения, в расширенном клиническом испытании оценивалась эффективность результатов через 12 недель после окончания лечения. В шестом клиническом испытании (Чжан 2003) только с 29 пациентами в одном медицинском центре период исследования продолжался три года.

Результаты применения Церебролизина

Общая когнитивная функция оценивалась в качестве основного параметра эффективности во всех исследованиях, но использованные инструменты и тип данных различался. В двух клинических исследованиях (Сюо 1999; Гехт 2011) с 379 участниками проводилась оценка воздействия Церебролизина на общую когнитивную функцию, которая оценивалась по шкале MMSE, начиная с исходного уровня. В клиническом испытании Гехт 2011 использовалась дозировка в 20 мл ежедневно на протяжении двух циклов лечения (пять дней в неделю на протяжении четырех недель - это один цикл), в то время когда в исследовании Сюо 1999 применялась ежедневная доза 30 мл только в одном цикле. При проведении мета-анализа было выдвинуто предположение о том, что Церебролизин благоприятно воздействует на общую когнитивную функцию, оцененную по шкале MMSE (WMD 1,10; 95% CI 0,37 до 1,82, P = 0,003). Несмотря на то, что в исследовании Чжан 2003 также применялась шкала MMSE, в нем отражалась только частота объективного ответа, а не исходная оценка или оценка изменений, поэтому данные не включены в настоящий мета-анализ.

Воздействие на общую когнитивную функцию также оценивалось путем введения изменений ADAS-cog+scores в двух клинических исследованиях (Мюрешану 2008; Гехт 2011)

с участием 273 пациентов. Критерий ADAS-cog+ является более чувствительным при легких когнитивных нарушениях, нежели чем первоначальная версия ADAS-cog, поскольку она охватывает еще три когнитивных домена (визуальное внимание, исполнительную функцию отсроченное воспоминание), нарушения, которые часто встречаются у пациентов с вискулярной когнитивной дисфункцией (Мохс 1997). В отношении клинического исследования Мюрешану 2008 мы включили только данные из четырехнедельного пилотного исследования, хотя рассматриваемые результаты оценивались в течение 12 недель. Данный анализ также показывает значительное преимущество Церебролизина над плацебо (WMD -4,01; 95% CI - от 5,36 до -2,66, P < 0,00001). В клиническом исследовании Чжан 2003, авторы продемонстрировали оценку WISA также и на конец трехлетних наблюдений. По результатам оценки выявлено значительное преимущество Церебролизина в большинстве вербальных и субтестов на трудоспособность, включая информацию, понимание, счет, аналогию, повторение цифровых рядов, словарный запас, цифровые обозначения, завершение рисунков и расстановку рисунков (P < 0,05).

Дихотомизированные данные, например, число пациентов, ответивших на лечение, позволили нам сопоставить и объединить данные из исследований с использованием различных средств измерения. В настоящем обзоре для проведения оценки по шкале ADAS-cog+, пациенты, ответившие на лечение, идентифицировались как пациенты с по меньшей мере 4-балльными улучшениями, начиная с исходного уровня до конца проведения последующего медицинского наблюдения (Гехт 2011), а также для HDS и MMSE, а пациенты, ответившие на лечение, с как минимум 2-балльным повышением по сравнению с исходным уровнем (Лян 2001; Чжан 2003).

Все эти определения указывают на улучшения когнитивной функции от умеренной до явно выраженной степени, относительно исходного уровня. Данные по показателям частоты объективного ответа на лечение, взятые из трех включенных клинических исследований (Лян 2001; Чжан 2003; Гехт 2011) всего с 338 участниками, были объединены в мета-анализ, который показал статистически значимый эффект Церебролизина на повышение соотношения пациентов, ответивших на лечение (RR 1,51; 95% CI 1,30 - 1,75, P < 0,00001).

Исполнительная функция, как одна из специфичных когнитивных функций, которая часто изменяется при СД, оценивалась в двух включенных исследованиях: с использованием теста "рисования часов" и теста на зрительно-моторную координацию в клиническом испытании Гехта 2011, а также в двух тестах на зрительно-моторную координацию (ZVT-1 и ZVT-2) в клиническом испытании Сюо 1999. Мы объединили данные по изменениям во времени прохождения теста на зрительно-моторную координацию в указанных выше двух клинических исследованиях и установили значительное снижение во времени, необходимом для прохождения теста после лечения Церебролизином по сравнению с контрольной группой (WMD -22,36; 95% CI -34,48 до -10,23, P = 0,0003). Сравнение баллов по тесту "рисования часов" в двух интервенционных группах в одном клиническом испытании (Гехт 2011) показало разницу лечения в 0,917 пунктов (95% CI 0,448 до 1,387, P = 0,0002) в пользу Церебролизина, что показывает значительный эффект Церебролизина на

улучшение этой исполнительной функции.

Результаты клинического исследования (Верещагин 1991), представленного в качестве реферата указывали на то, что лечение Церебролизином привело к значительному улучшению памяти, абстрактному мышлению и времени реакции, подтвержденному ЭЭГ-картированием.

Мета-анализ с 379 участниками (Сяо 1999; Гехт 2011) показал, что отмечалось значительное улучшение общего клинического состояния после прохождения одного или более циклов лечения Церебролизином (RR 2,71; 95% CI 1,83 до 4,00, P < 0,00001). Относительно нежелательных или побочных эффектов, то они в данном обзоре были распределены по таким категориям, как «серьезные» или «несерьезные». Серьезные нежелательные явления – это те явления, которые привели к смерти, угрожали жизни; требовали стационарной госпитализации или пролонгации получаемого лечения; привели к стойкой или значительной нетрудоспособности или любое другое имеющее значение медицинское явление, которое могло бы подвергнуть пациента риску, потребовать вмешательства для и предотвращения. Все другие нежелательные явления рассматривались как несерьезные (ICHEWG 1997). Безопасность препарата оценивалась в четырех включенных исследованиях (Сяо 1999; Чжан 2003; Мюрешану 2008; Гехт 2011), путем представления информации о нежелательных явлениях, проведения физического осмотра или лабораторных анализов или и того и другого. В оставшихся двух клинических исследованиях (Верещагин 1991; Лян 2001) нежелательные явления совсем не были упомянуты. Следует отметить, что никаких серьезных побочных явлений в каждой из групп не наблюдалось.

Наиболее часто отмечаемыми несерьезными нежелательными явлениями были: головная боль, астения, головокружение, гипертензия и гипотензия. Подробная информация о количестве нежелательных явлений и о пациентах представлена в двух клинических исследованиях (Сяо 1999; Гехт 2011), что позволило нам провести мета-анализ. Результаты показали, что эти побочные эффекты существенно не различались в группе Церебролизина и в контрольной группе (RR 0,97; 95% CI 0,49 – 1,94, P = 0,94). В клиническом испытании Мюрешану 2008 указывается только на то, что никаких нежелательных явлений не возникло и никакой существенной разницы между несерьезными нежелательными явлениями в группах выявлено не было. Чжан и коллеги сообщили о том, что за трехлетний экспериментальный период никаких сопутствующих нежелательных явлений выявлено не было (Чжан 2003).

В 2 клинических исследованиях с продолжительным приемом Церебролизин оказывал гораздо более положительный эффект, чем плацебо на общую когнитивную функцию по оценке MMSE (WMD 1,48; 95% CI 0,06 – 2,91, P = 0,04; Анализ 4.1) (одно исследование), по оценке ADAS-cog+ (WMD -6,11; 95% CI -8,16 to -4,06, P < 0,00001; Анализ 4.2) (одно исследование), или по количеству пациентов, достигших ремиссии и улучшения состояния (RR 1,64; 95% CI 1,35 to 1,98, P < 0,00001) (два исследования). Два цикла лечения Церебролизином

на протяжении 24 недель также существенно улучшили клиническую оценку глобальной функции пациентов по шкале СД (WMD 3,07; 95%CI 1,86 - 5,07, P < 0,0001), и не привели к существенной разнице в возникновении несерьезных побочных эффектов в группах Церебролизина и контрольной группы (RR 1,54; 95% CI 0,62 to 3,84, P = 0,35; Анализ 4.5).

Заключение

Церебролизин представляет собой потенциально эффективное лекарственное средство для лечения когнитивных нарушений на основании отчетов о нейротрофическом и про-когнитивном эффекте, но необходимость выявления достоверных доказательств эффективности послужило причиной проведения настоящего обзора рандомизированных контрольных исследований.

Несмотря на различные планы, методы и продолжительность медицинских наблюдений, достаточное количество аналогий (например, окончательный диагноз и схожая степень тяжести СД, сопоставимые показатели результатов и в значительной степени приемлемые средства оценки, а также схема лечения и т.д.) во включенных исследованиях позволило нам провести несколько мета-анализов.

Первичный результат, на который мы всегда ориентируемся при лечении пациентов с деменцией, это улучшение когнитивной функции.

В результате нашего обзора было выявлено, что у пациентов с СД, Церебролизин существенно улучшил как общую когнитивную функцию, так и специфическую когнитивную функцию, как правило, нарушенную при сосудистой деменции, а именно исполнительную функцию, которая оценивалась по средним показателям оценочной шкалы или по показателям количества пациентов, достигших ремиссии и улучшения состояния.

Церебролизин также улучшил общие неврологические функции, оцениваемые по шкале CIBIC+ или по шкале CGI. При проведении анализа подгруппы, основанного на различной продолжительности лечения, было подтверждено, что длительное лечение гораздо эффективнее, чем кратковременная терапия, которая приводит к нулевому или слабому благоприятному воздействию как на общую когнитивную функцию, так и на общее клиническое состояние.

Подводя итог, следует отметить, что выявлены положительные результаты по применению Церебролизина по сравнению с плацебо или в группе без лечения по большинству показателей, подтверждающих эффективность лечения.

Каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с применением Церебролизина не отмечалось.

Все это позволяет рекомендовать Церебролизин для лечения СД, поскольку было признано, что нейродегенеративные механизмы и сосудистые факторы в большинстве случаев способствуют возникновению деменции у пациентов с БА и СД.

Напечатано в сокращении.