



Оптимизация нейротрофической терапии когнитивных нарушений

В настоящее время когнитивные нарушения являются актуальной мультидисциплинарной проблемой, в изучении которой должны принимать участие все специалисты, работающие в области нейронаук. Как известно, уровень распространенности нарушений когнитивных функций среди лиц пожилого возраста достаточно высокий.

Деменция – это синдром, характеризующийся неуклонно прогрессирующим ухудшением умственных способностей, а также влияющее на сохранность памяти, мышления, адекватности суждений и свойств личности. Данная патология может возникать как осложнение при различных церебральных расстройствах, свойственных старческому возрасту, и стать основной причиной недееспособности. Согласно официальным данным, 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).

Наиболее распространенными причинами деменции считаются болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СД).

Болезнь Альцгеймера – это первичное дегенеративное заболевание мозга, которое проявляется прогрессирующим ослаблением памяти, внимания и других когнитивных функций, а также поведенческими и иными нарушениями. Согласно наблюдениям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данное состояние является наиболее частой причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте.

Сосудистая деменция, как правило, развивается на фоне повторных инсультов, болезни малых сосудов или вследствие других механизмов (приблизительно 30% случаев), при этом включает широкий спектр когнитивных дисфункций. Согласно эпидемиологическим данным, это расстройство по распространенности находится на втором месте

после БА, частота которого составляет 70% среди всех деменций (Henriksen et al., 2006). Симптомы сосудистой деменции клинически и патологически четко отличаются от БА, хотя элементы сосудистой патологии могут иметь место при обоих состояниях.

Эффективность Церебролизина при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции

С каждым годом количество случаев БА и СД постоянно увеличивается, что связано с демографическим старением населения планеты. Поэтому первоочередной задачей для клиницистов становится поиск веществ, способных уменьшить проявления нарушений когнитивных функций. На сегодняшний день большинство препаратов, которые используются для лечения СД и БА, обладают лишь симптоматической эффективностью и не останавливают прогрессирование заболевания.

В последнее время интерес медицинского сообщества вызывают 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 и восстановлении зрелых нейронов при патологических состояниях (Lin et al., 1993). Учеными было доказано благоприятное влияние ряда нейротрофических факторов при различных повреждениях на ветвление аксонов и дендритов, то есть на восстановление функциональных связей между нейронами мозга. Таким образом, препараты с указанными свойствами могут оказывать положительный эффект на пациентов, страдающих дегенеративными церебральными заболеваниями.

Церебролизин – препарат, состоящий из сбалансированной смеси активных фрагментов низкомолекулярных нейропептидов, свободных аминокислот, микро- и макроэлементов. Его с успехом

применяют в лечении пациентов с легкой и умеренной степени тяжести деменции, вызванной БА, а также в случае СД. В исследованиях *in vivo* была отмечена способность Церebroлизина проникать через гематоэнцефалический барьер в концентрации, достаточной для реализации фармакодинамических эффектов на центральную нервную систему (ЦНС). Также было установлено, что он действует подобно эндогенным нейротрофическим факторам, таким как CNTF, GDNF, IGF-1, IGF-2, обеспечивая нейропротекцию и нейропластичность (в т.ч. нейрогенез).

Этот препарат не обладает антигенными свойствами, поскольку в его составе отсутствуют белки и липиды (Ever Neuro Pharma GmbH, 2009). Несмотря на то, что механизм действия Церebroлизина на молекулярном уровне еще не полностью изучен, было продемонстрировано его участие в снижении уровня фосфорилирования предшественника амилоидного белка и синтеза амилоидного пептида (Plosker, 2009).

Основные клинические исследования по применению Церebroлизина были проведены учеными разных стран независимо друг от друга (Xiao et al., 1999; Muresanu, 1999; Muresanu et al., 2008; Yakhno et al., 1996; Rainer et al., 1997). Полученные результаты свидетельствовали о безопасности и хорошей переносимости препарата, терапия которым приводила к стойкому статистически значимому улучшению когнитивных и функциональных показателей, смягчению поведенческих симптомов. Кроме того, благоприятные эффекты Церebroлизина сохранялись на протяжении нескольких месяцев после лечения, что свидетельствовало о сдерживающем влиянии препарата на прогрессирование заболевания.

С целью верификации и расширения существующих данных A. Guekht et al. (2011) провели крупное рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование, в котором принимали участие 242 пациента. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что Церebroлизин достоверно улучшает клинический исход у пациентов, страдающих СД легкой/умеренной тяжести, повышая познавательные функции и общее функционирование (по шкалам CIBIC+, ADAS-cog+ и MMSE); эти эффекты сохранялись на протяжении шести месяцев и более.

В некоторых исследованиях также изучалась долгосрочная эффективность препарата при когнитивных нарушениях и деменции. Так, долговременный эффект Церebroлизина в терапии больных, страдающих БА, описан в работе профессора E. Ruether (2000). Автору удалось показать, что благоприятный клинический эффект Церebroлизина, который был достигнут в результате лечения, продолжавшегося всего один месяц, сохранялся на протяжении шести месяцев после прекращения терапии. По мнению профессора, до настоящего времени такого действия, модифицирующего течение заболевания, не обнаружено ни у одного из других лекарственных средств, которые применяются для лечения деменции. Поэтому такой эффект относится к числу уникальных свойств Церebroлизина. Это является первым доказательством того, что прогрессирование БА может быть замедленно. Данный препарат считается единственным среди

препаратов, предназначенных для лечения деменции, который обладает долговременным действием, длительно проявляющимся даже после прекращения лечения.

В 2000 г. австрийская исследовательская группа представила данные, полученные в клинических условиях с использованием современных методов нейровизуализации (Moessler, 2007). Согласно результатам исследования, лечение Церebroлизином больных, страдающих БА, способствует восстановлению нормального уровня мозгового кровотока и уменьшает степень выраженности нарушений церебрального метаболизма в теменных и височных областях коры головного мозга, то есть в тех зонах, в которых нарушения этих функциональных параметров при данной патологии являются специфическими и выражены наиболее заметно.

Кроме того, A. Alvarez et al. (2011) выполнили дозопроисковое исследование, включавшее пациентов с легкими и умеренными формами БА, которым вводили Церebroлизин в дозе 10, 30 и 60 мл (5 дней в неделю в течение 4 недель, а затем 2 дня в неделю в течение последующих 8 недель). На 24-й неделе у 41,7% пациентов, получавших препарат в дозе 10 мл, наблюдалось улучшение > 4 балла по когнитивной подшкале оценочной шкалы нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-cog+) по сравнению с 24,1% пациентов, получавших плацебо.

В 2015 г. группа ученых во главе с С. Готье опубликовала данные метаанализа рандомизированных клинических исследований, согласно которым Церebroлизин достоверно улучшает когнитивное функционирование и общую клиническую динамику у пациентов с легкой и умеренной степенью БА. Результаты безопасности препарата были сопоставимы с плацебо, тем самым указывая на благоприятное соотношение риск/польза.

Данные доклинических и клинических исследований Церebroлизина подтверждают его применение у пожилых пациентов с легкими, умеренными и умеренно тяжелыми формами БА в качестве пригодной и эффективной лечебной альтернативы.

Церebroлизин в национальных и международных рекомендациях

Результаты всех контролируемых плацебо исследований продемонстрировали, что Церebroлизин достоверно улучшает общеклиническое функционирование по сравнению с плацебо у пациентов с легкими и умеренными формами БА, что позволило внести препарат в современные клинические рекомендации по лечению когнитивных нарушений и деменции.

В 2016 г. в Украине был утвержден новый Унифицированный клинический протокол по лечению деменции. Документ разработан с учетом современных требований доказательной медицины. В нем рассматриваются особенности диагностики и лечения, а также ухода за пациентами с деменцией. Протокол предназначен для врачей, персонала хосписов, других медицинских работников, причастных к оказанию медицинской помощи пациентам с данной патологией.

Таким образом, установлены единые требования к диагностике, лечению и паллиативной помощи больным, поддержке лиц, ухаживающих за ними. В документе

также указывается обоснование кадрового обеспечения и оснащения учреждений здравоохранения; определены индикаторы качества медицинской помощи для проведения мониторинга и клинического аудита. В соответствии с новыми правилами, диагноз деменции должен устанавливаться после всесторонней оценки на основании задокументированных нарушений памяти, когнитивных функций и психического состояния.

В указанном протоколе Церebroлизин рекомендован для фармакотерапии при непереносимости или предсказуемой неэффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с легкой и средней степенью тяжести деменции или в случае средней степени тяжести деменции после лечения мемантином.

Наряду с этим, Церebroлизин включен в национальные клинические протоколы и рекомендации международных организаций. Так, препарат рекомендован для лечения деменции Консенсусом Австрийского общества болезни Альцгеймера «Деменция 2010», Американским агентством по исследованиям качества медицинской помощи (AHRQ) и Центром доказательной медицинской практики университета МакМастера (США).

Коморбидность когнитивных расстройств при депрессии

Достаточно часто БА и СД сопутствует депрессия. Данное психическое расстройство при уровне распространенности 30-50% может проявляться как в виде единичных эпизодов, так и в виде рекуррентных эпизодов. Существует общее мнение, что депрессия при деменции отличается меньшей тяжестью в сравнении с наблюдаемой у лиц без деменции. Церebroваскулярная патология с наличием когнитивных изменений часто сопровождается депрессивными расстройствами, которые усугубляют клиническую картину, препятствуют эффективности терапии, значительно влияют на социальную и профессиональную деятельность и, как следствие, на качество жизни пациента. Для депрессивных расстройств, развивающихся на фоне церebroваскулярной патологии, характерны особенно неблагоприятные медико-социальные последствия (Вознесенская, 2009; Марута, 2008; Alexopoulos, 2008; Chen, 2007; Lorenzetti, 2009; Taqui, 2007; Schaffer, 2012). Указанные расстройства развиваются у лиц старше 45 лет и характеризуются сложными коморбидными взаимосвязями сосудистой и аффективной патологий, вследствие чего возникает апатия, выраженный когнитивный дефицит и прогрессирующее нарушение социального функционирования.

Сложность диагностики депрессивной симптоматики у больных с когнитивными нарушениями заключается в крайне затруднительной адекватной интерпретации полученных результатов проведения классических субъективных шкал. В таких случаях для определения наличия симптомов депрессии уместнее использовать госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS).

В последнее время активно исследуется возможность усиления эффективности терапии депрессивных и коморбидных им расстройств как на наиболее ранних стадиях церebroваскулярных заболеваний, так и в пожилом возрасте. Так, с целью оценки эффективности

применения Церebroлизина группа клиницистов во главе с Н.А. Марутой (2014) провели комплексное обследование пациентов с оценкой соматического, неврологического, психоэмоционального состояния и когнитивного функционирования до и после курса лечения.

В исследовании принимали участие 60 пациентов с диагнозом «депрессивное расстройство органического (сосудистого) генеза» в возрасте от 47 до 68 лет (средний возраст составлял $57,63 \pm 6,32$ года). На основании жалоб больных, данных анамнеза, неврологического и психиатрического статусов, проводились инструментальные (ядерно-магнитная резонансная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы, офтальмоскопия) и лабораторные (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, анализ крови на уровень глюкозы и холестерина, липидный профиль) методы обследования.

Все участники случайным образом были распределены на основную ($n = 30$) и контрольную ($n = 30$) группы лечения. Пациенты основной группы получали дополнительно к базовой терапии (витаминотерапия, вазоактивные средства, антидепрессанты) Церebroлизин по 10 мл внутривенно (15 инъекций); пациенты контрольной группы получали базовую терапию без использования Церebroлизина. В качестве антидепрессивной терапии больные принимали антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Продолжительность лечения и наблюдения для каждого пациента составила 3 недели (21 день). После проведенного лечения в рамках исследования была отмечена клинически значимая позитивная динамика у больных основной группы по всем оцениваемым симптомам, особенно в оценке памяти, концентрации внимания, общего недомогания, работоспособности, характеристик настроения, отмечалось увеличение показателей скорости переработки информации.

Проведенное исследование продемонстрировало, что нейротрофическая терапия в виде внутривенного введения Церebroлизина позитивно влияет на редукцию когнитивного компонента депрессивных нарушений, повышение качества жизни и уровень функционирования больных, их активность и работоспособность. Это указывает на перспективность применения препарата у данной категории пациентов.

Несмотря на существующие данные, необходимо проведение дальнейших исследований оценки эффективности Церebroлизина в отношении когнитивных функций и повседневной деятельности при различных типах деменции.

Поскольку препарат можно комбинировать со стандартными зарегистрированными лекарственными средствами, (например, ингибиторами ацетилхолинэстеразы) клиницистам следует рассмотреть применение Церebroлизина в качестве терапевтического агента при лечении БА легкой и средней степени тяжести.

Подготовила Татьяна Антонюк

ⓐ