

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИНКАМИНА ПРИ ДЕМЕНЦИИ

*P.K. Fischhof, R. Moslinger-Gehmayr, W.M. Herrmann, A. Friedmann, D.L. Rubmann*

Эффективность ноотропных препаратов в терапии пациентов с деменцией в последние несколько лет стала предметом активных дискуссий, в ходе которых зачастую высказываются противоположные точки зрения. Одной из главных причин таких различий во взглядах на данную проблему является несовершенство методологии стандартной оценки терапевтической эффективности этих препаратов. Вместе с тем результатом указанной полемики стало создание и последующая публикация ряда рекомендаций, касающихся методологии проведения клинических исследований по изучению ноотропов. Несмотря на то что в различных руководствах отсутствует единая позиция по всем методологическим аспектам таких исследований, ученые достигли консенсуса в отношении дизайна исследований, призванных установить эффективность того или иного ноотропного препарата: они должны быть проспективными, рандомизированными, плацебо контролируруемыми и продолжаться в течение как минимум 3 мес. При этом должны быть предварительно определены возможные исходы терапии, оцениваемые по тем или иным изучаемым параметрам. Кроме того, следует четко определить характеристики категории пациентов, включаемых в исследование, а диагноз «деменция» должен быть установлен в соответствии с международно-признанными критериями, в частности DSM-III-R Американской ассоциации психиатров.

В то же время не существует общего согласия в отношении того, обязательно ли диагноз деменции должен устанавливаться на основании ее этиологии; также существующие рекомендации различаются по количеству независимых критериев исхода, которые предлагается рассматривать в качестве необходимых для доказательства эффективности исследуемого препарата. Наконец, все еще достаточно противоречивым представляется вопрос о клинической значимости терапевтических эффектов ноотропов при деменции, хотя важность полученных данных очевидна.

Цель данной публикации – продемонстрировать, каким должен быть дизайн исследования по изучению применения ноотропного препарата в терапии пациентов с деменцией в соответствии с недавно опубликованными методологическими критериями доказательства эффективности. Нами было проведено плацебо контролируемое клиническое исследование III фазы, в ходе которого у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих легкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа или мультиинфарктной сосудистой деменцией, изучалась эффективность и переносимость ноотропного препарата винкамин.

### **Материалы и методы**

Лекарственный препарат. Винкамин – алкалоид, выделенный из барвинка малого (*Vinca rosea*). Считается, что данное действующее вещество, относящееся к группе антигипоксантов и ноотропов, улучшает периферический и церебральный кровоток как посредством снижения сосудистого сопротивления, так и путем активации происходящих в головном мозге метаболических процессов, в частности усиления утилизации кислорода и глюкозы. Данные компьютерного спектрального анализа электроэнцефалограмм (ЭЭГ) свидетельствуют о том, что винкамин повышает альфа- и снижает дельта- и тета-активность головного мозга, улучшая таким образом активность ЦНС (в частности, функцию внимания). В данном исследовании использовался винкамин в форме таблеток с замедленным

высвобождением действующего вещества (30 мг), которые назначали больным 2 раза в день. Плацебо, которое принимали пациенты контрольной группы, было абсолютно идентично по виду, что не позволяло отличить его от исследуемого препарата.

### **Дизайн исследования**

Продолжительность фазы лечения в данном многоцентровом плацебо контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании составила 12 нед. Указанная продолжительность периода лечения была избрана на основании ранее полученных данных о том, что только через 2-3 мес терапии ноотропными препаратами можно выявить улучшение когнитивных функций и оценить положительное влияние на повседневную активность пациентов. Началу терапии предшествовала процедура скрининга, во время которой пациентам устанавливали окончательный диагноз, разделяя их на две подгруппы (с деменцией альцгеймеровского типа или с мультиинфарктной деменцией). После этого в течение 4 нед все больные получали плацебо.

### **Характеристика пациентов**

После получения письменного информированного согласия в исследование было включено 152 пациента (107 женщин и 45 мужчин) из четырех различных психогериатрических центров. При этом трое включенных в исследование пациентов в дальнейшем выбыли из него по причине развития других серьезных заболеваний, четыре человека умерли от инфаркта миокарда в течение фазы лечения. Вследствие запоздалого выявления нарушения критериев включения еще три пациента были исключены из анализа эффективности перед вскрытием кода рандомизации.

Все пациенты проходили тщательную процедуру скрининга и могли принять участие в исследовании при условии соответствия следующим критериям включения:

- возраст 50-85 лет;
- наличие деменции в соответствии с критериями DSM-III-R;
- значения шкалы MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса, Mini-Mental Scale Examination)  $\geq 10$  и  $\leq 23$ ;
- результаты теста SKT (Краткий тест когнитивного функционирования, Short Cognitive Performance Test)  $\geq 9$  и  $\leq 21$ ;
- отнесение в зависимости от этиологии заболевания в группу деменции альцгеймеровского типа или мультиинфарктной депрессии.

Клинический диагноз устанавливали в соответствии с критериями DSM-III-R. Для выяснения степени выраженности когнитивных нарушений использовалась шкала MMSE и тест SKT, оценивающий нарушения внимания и функцию памяти. С целью обеспечения включения в исследование только больных с легкой и умеренной деменцией были отобраны лица со значениями теста MMSE  $\geq 10$  и  $\leq 23$ , теста SKT –  $\geq 9$  и  $\leq 21$ . Этиологическая классификация деменции проводилась на основе данных компьютерной томографии, результатов ЭЭГ и значений ишемической шкалы Хачинского (Hachinski Ischaemic score, HIS).

Пациенты не могли быть включены в исследование при наличии хотя бы одного из следующих критериев исключения.

Патология центральной нервной системы:

- тяжелая деменция (MMSE <10; SKT > 21);
- нарушения сознания;
- деменция вследствие хронического алкоголизма или травмы головы (в том числе при остаточных явлениях контузии);
- острый органический психоз (делирий);
- подозрение на депрессивную псевдодеменцию (значения шкалы самооценки депрессии Цунга (SDS) > 55);
- шизофрения;
- анамнестические сведения об инсульте, случившемся менее 6 мес назад;
- эпилепсия;
- деменция вследствие обширных повреждений головного мозга, болезни Паркинсона или других неврологических заболеваний.

#### Декомпенсированная соматическая патология:

- застойная сердечная недостаточность;
- тяжелые хронические заболевания легких, которые могут приводить к гипоксии мозга;
- тяжелые нарушения сердечного ритма;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- заболевания щитовидной железы;
- пернициозная анемия;
- тяжелая дегидратация.

#### Заболевания, затрудняющие получение адекватных результатов психометрических тестов:

- серьезные нарушения коммуникативных функций (сенсомоторная афазия, апраксия);
- неспособность следовать инструкциям по выполнению теста;
- декомпенсированные нарушения чувствительности.

#### Состояния, при которых возможно изменение фармакокинетики препарата:

- выраженные нарушения работы желудочно-кишечного тракта;
- печеночная недостаточность.

Состояния, при которых повышается риск развития побочных эффектов препарата:

– гипотензия (систолическое АД <100 мм рт. ст., диастолическое АД <60 мм рт. ст.).

Состояния, которые могут оказывать влияние на результаты психометрических тестов:

- алкогольная и лекарственная зависимость;
- сопутствующая терапия другими ноотропными препаратами;
- сопутствующая терапия церебровасоактивными препаратами;
- нерегулярный прием других психотропных препаратов.

### **Методы оценки**

Методы, выбранные для изучения состояния пациентов в данном исследовании, позволяли оценить выраженность клинических симптомов деменции (включая как когнитивные, так и другие нарушения), а также потребность пациента в посторонней помощи. Особое внимание уделялось обеспечению независимого наблюдения за больными на различных уровнях оценки, с целью чего использовалось несколько источников информации. Показатели, на основании которых оценивалась эффективность терапии, были получены с помощью следующих методов обследования.

- Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI), позволяющая количественно оценить терапевтическую эффективность лекарственного средства. Оценка врача во 2-м разделе данной шкалы отражает обусловленное приемом лекарственного препарата улучшение общего состояния пациента по сравнению с таковым на момент включения в исследование.
- Гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale, SCAG), с помощью которой оцениваются не только когнитивные, но и аффективные нарушения, соматические жалобы, социальное поведение и возможности самообслуживания. Изменения клинической симптоматики в течение исследования были отражены также в оценке клинического психолога.
- Поведенческая шкала оценки для пациентов пожилого и старческого возраста (Beurteilungsskala für geriatrische Patienten, BGP), которая производится медицинскими сестрами. Данная шкала включает раздел, отражающий потребность пациента в посторонней помощи при обычной повседневной активности.
- Краткий тест когнитивного функционирования (SKT) – психометрическая шкала, разработанная для оценки дефицита внимания и кратковременной памяти, позволяющая определить степень выраженности когнитивных нарушений.

Оценка состояния пациентов при помощи указанных методов производилась

независимыми исследователями в начале фазы лечения, после 6 нед приема исследуемого препарата или плацебо, а также спустя 12 нед терапии. Показатели шкалы CGI оценивались врачом, шкал SCAG и SKT – опытным клиническим психологом. Потребность пациентов в посторонней помощи оценивалась медицинскими сестрами на основании соответствующего раздела шкалы BGP.

С целью изучения профиля безопасности и переносимости исследуемого препарата в указанные временные сроки также проводилось физикальное, неврологическое и лабораторное обследование пациентов, включавшее в том числе развернутый биохимический анализ крови и мониторинг артериального давления (АД). Побочные реакции, возникавшие у пациентов в период лечения, регистрировались документально с помощью стандартизированной шкалы учета побочных эффектов (DOTES/TWIS).

### **Статистическая оценка**

Изучаемые показатели шкал CGI, SCAG, раздела шкалы BGP «Потребность в посторонней помощи» и теста SKT оценивались посредством подтверждающего статистического анализа. В качестве главного индикатора терапевтической эффективности в данном исследовании рассматривалось сравнение изменения в динамике значений указанных 4 шкал (исходно и после 12 нед терапии). Также проводился дополнительный сравнительный анализ полученных результатов в подгруппах пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией.

### **Этические аспекты исследования**

Перед началом исследования была оценена его этическая и научная правомочность, а также получено одобрение его проведения независимым этическим комитетом. Все участники исследования были застрахованы.

### **Результаты**

Из 152 пациентов обоего пола, первоначально включенных в исследование, у 75 больных была диагностирована деменция альцгеймеровского типа, у 77 – мультиинфарктная деменция. Поскольку 10 пациентов не закончили предусмотренный дизайном исследования полный курс лечения, в анализ эффективности были включены данные 142 больных ( $n=71$  в каждой исследуемой группе). Основная и контрольная группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, весу и выраженности деменции.

### **Изучаемые параметры**

Статистический анализ выявил достоверные различия в пользу винкамина в сравнении с плацебо по показателям каждой из 4 изучаемых шкал ( $p < 0,01$ ). Их средние значения, полученные после 6 и 12 нед лечения винкамином, отражают улучшение общего состояния пациентов по шкале CGI, уменьшение выраженности симптоматики деменции по шкале SCAG, снижение потребности в посторонней помощи по шкале BGP и улучшение когнитивных функций по результатам теста SKT. Различия между группами пациентов, принимавших винкамин и плацебо, становились очевидными уже через 6 нед лечения, что выражалось в достоверных изменениях значений шкал CGI, SCAG и SKT ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1. Изменение состояния пациентов спустя 12 нед лечения, оцененное по шкале CGI**

Категория изменений	Винкамин		Плацебо	
	n	%	n	%
Общее улучшение	51	72	18	25
Очень значительное улучшение	7	10	0	0
Значительное улучшение	27	38	7	10
Незначительное улучшение	17	24	11	15
Отсутствие изменений	18	25	48	68
Ухудшение	2	3	5	7
Всего	71	100	69	171

В таблице 1 показано количество (абсолютное и выраженное в %) пациентов, у которых согласно мнению врача отмечалось улучшение или же, напротив, ухудшение состояния на фоне приема винкамина или плацебо.

Улучшение общего состояния было констатировано у 72% пациентов, принимавших винкамин, и у 25% больных, которые получали плацебо. Состояние 10% пациентов, принимавших винкамин, было расценено лечащими врачами как «очень выраженное улучшение»; при этом ни у одного из пациентов, получавших плацебо, подобного эффекта отмечено не было. Количество пациентов, улучшение состояния которых после лечения было оценено как «значительное» или «очень значительное», составило 48% среди больных, принимавших винкамин, и только 10% в группе лиц, получавших плацебо ( $p < 0,01$ ).

Достоверное улучшение состояния пациентов спустя 12 нед терапии винкамином по сравнению с исходными показателями было также подтверждено при проведении отдельного статистического анализа в подгруппах пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией ( $p < 0,05$ ). В таблице 2 приведены средние значения показателей четырех исследуемых шкал в обеих подгруппах исходно и после 12 нед приема винкамина или плацебо.

**Таблица 2. Значения показателей шкал (средние  $\pm$  стандартное отклонение) в подгруппах пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией – исходные и на момент завершения исследования**

Шкала	Деменция альцгеймеровского типа		Мультиинфарктная деменция	
	Исходное значение	12-я неделя	Исходное значение	12-я неделя
<b>CGI</b>				
Винкамин	5,0 $\pm$ 0,0	2,8 $\pm$ 1,0	5,0 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 1,1
Плацебо	5,0 $\pm$ 0,3	4,6 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 0,7
<b>SCAG (общее значение)</b>				
Винкамин	68,8 $\pm$ 7,2	62,1 $\pm$ 8,5	68,3 $\pm$ 7,0	63,4 $\pm$ 6,7
Плацебо	69,0 $\pm$ 7,4	67,9 $\pm$ 8,0	70,1 $\pm$ 6,5	68,1 $\pm$ 7,5
<b>BGP («Потребность в посторонней помощи»)</b>				
Винкамин	12,3 $\pm$ 8,8	10,4 $\pm$ 8,8	12,9 $\pm$ 9,1	11,0 $\pm$ 8,3
Плацебо	15,0 $\pm$ 9,1	14,2 $\pm$ 9,0	12,5 $\pm$ 9,0	12,3 $\pm$ 8,7
<b>SKT</b>				
Винкамин	17,8 $\pm$ 2,6	14,8 $\pm$ 4,4	18,1 $\pm$ 2,6	14,8 $\pm$ 4,4
Плацебо	17,5 $\pm$ 3,3	17,5 $\pm$ 3,6	17,6 $\pm$ 2,8	17,2 $\pm$ 3,1

Как видно, на фоне приема винкамина выраженное снижение показателей четырех изучаемых шкал отмечалось как у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, так и у больных с мультиинфарктной деменцией, в то время как в группе плацебо указанные изменения были незначительны либо отсутствовали.

#### **Анализ ответа на терапию**

Таблица 3. Изменения показателей шкал как минимум на 15% от исходных значений после 12 нед приема винкамина или плацебо							
Категория изменений		Источник данных (уровень определения)					
		Оценка симптомов психологом по шкале SCAG		Оценка медсестрами потребности в посторонней помощи по шкале BGP*		Выполнение пациентами теста SKT	
		n	%	n	%	n	%
<b>Винкамин (n=71)</b>							
Улучшение	≤15%	16	23	35	50	38	54
Отсутствие изменений	<15%	55	77	33	47	31	44
Ухудшение	≥15%	0	0	2	3	2	3
<b>Плацебо (n=71)</b>							
Улучшение	≤15%	0	0	12	18	7	10
Отсутствие изменений	<15%	69	97	51	75	60	84
Ухудшение	≥15%	2	3	5	7	4	6
* Критерий оценки изменений не мог быть применен по отношению к одному пациенту, принимавшему винкамин, и к трем пациентам, получавшим плацебо, у которых исходные значения шкалы BGP («Потребность в посторонней помощи») равнялись 0. Эти больные были исключены из данного анализа.							

В таблице 3 отражены результаты оценки ответа пациентов на терапию: целевые показатели шкалы SCAG, раздела «Потребность в посторонней помощи» шкалы BGP и теста SKT. В качестве критерия ответа было принято изменение показателя на 15% и более. У 54% пациентов, принимавших винкамин, отмечалось улучшение когнитивных функций (тест SKT), у 50% – снижение потребности в посторонней помощи (шкала BGP), у 23% – уменьшение выраженности клинической симптоматики (шкала SCAG). При этом в группе плацебо не было ни одного пациента, у которого степень улучшения клинического состояния превысила бы установленную границу в 15%. Эти результаты свидетельствуют, что у пациентов с деменцией винкамин более эффективен, чем плацебо.

### Переносимость

На фоне лечения винкамином не наблюдалось каких-либо связанных с приемом препарата существенных изменений АД и лабораторных показателей. Исключением являлся лишь уровень триглицеридов плазмы крови, который более выражено снижался на фоне применения винкамина, чем при приеме плацебо (данный эффект препарата уже был ранее выявлен в ходе предшествующих исследований). В целом побочные реакции были зарегистрированы у 19 пациентов, включенных в исследование: 7 из них получали плацебо, 12 – винкамин. Наиболее частыми побочными эффектами, отмечавшимися в данном исследовании, были диарея, рвота, тошнота, гипотензия, нервозность, бессонница и



головокружение. При этом ни один из них не был оценен как сильно выраженный или же длительно сохраняющийся.

## Обсуждение

Несмотря на то что ранее уже было опубликовано несколько рекомендаций, рассматривающих методологию проведения клинических исследований по изучению ноотропных лекарственных препаратов, проблемы, связанные с продемонстрированной в исследованиях 3-й фазы клинической значимостью их эффектов, все еще остаются предметом острых дискуссий. В качестве доказательств, подтверждающих клиническую значимость установленного в данном исследовании терапевтического эффекта винкамина, нами рассматривались следующие факты:

- предварительный выбор адекватных методов статистического анализа данных;
- схожесть данных, полученных на разных уровнях наблюдения за пациентами и почерпнутых из различных источников информации;
- длительность сохранения выраженности улучшения состояния, рассматриваемая как индикатор клинически значимых изменений;
- оценка возможной пользы для пациента.

Терапевтическая эффективность винкамина после 12 нед приема в суточной дозе 60 мг была четко продемонстрирована в анализе изменений показателей каждой из четырех исследуемых шкал (CGI, SCAG, раздела «Потребность в посторонней помощи» шкалы BGP и теста SKT): лекарственный препарат статистически достоверно превосходил плацебо. Положительный клинический эффект винкамина, выразившийся в уменьшении выраженности основных симптомов деменции, был отдельно продемонстрирован в подгруппах пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией. Клиническая значимость полученных результатов подтверждается схожестью в оценках степени улучшения состояния пациентов врачами, психологами и медицинскими сестрами.

Поскольку почти все эксперты пришли к консенсусу в отношении того факта, что критерии значимости изменений при проведении терапии ноотропами должны быть менее строгими, чем при применении других препаратов, в данном исследовании критерий ответа на лечение был установлен на уровне 15%, предложенном Herrmann и Scharer. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что примерно половина пациентов с легкой и умеренной деменцией могут получить пользу от терапии винкамином, причем независимо от этиологии заболевания. В соответствии с избранными исследуемыми параметрами положительный эффект винкамина при деменции может проявляться в уменьшении выраженности ее основных симптомов, в частности когнитивных нарушений, и что наиболее важно – в снижении потребности пациентов в посторонней помощи при повседневной активности.