

# ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА у пациентов с сосудистой деменцией

Деменцией обозначают стойкое снижение познавательных функций с утратой в той или иной степени ранее усвоенных знаний и практических навыков и затруднением или невозможностью приобретения новых. Самые распространенные формы данного заболевания – деменция при болезни Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СД). Нейротрофические факторы обеспечивают жизнедеятельность и дифференциацию нормально развивающихся нейронов, защищая их от повреждений при патологических состояниях. Церебролизин – препарат, который имитирует плеiotропные эффекты нейротрофических факторов. Терапевтическую эффективность церебролизина при СД изучали в ряде клинических испытаний. В работе Allegri и Guekht представлен обзор доказательных данных по применению церебролизина в лечении деменций. Материал опубликован в журнале *Drugs of Today* (2012; 48 (Suppl A): 25-41).

**Д**еменция является одним из самых серьезных неврологических расстройств у лиц пожилого возраста. 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). Патологические нарушения, лежащие в основе деменции, приводят к ухудшению памяти и познавательных функций. В четвертом издании руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV) деменцию определяют как синдром, характеризующийся развитием множественных когнитивных нарушений, включающих ухудшение памяти и, как минимум, одно из следующих: когнитивные расстройства, афазию, апраксию, агнозию или нарушения высших функций. Когнитивные расстройства должны быть выражены настолько, чтобы приводить к снижению профессионального или социального функционирования, и ухудшаться по сравнению с прежним уровнем; они не должны быть вызваны другими психиатрическими или неврологическими состояниями (McKhann et al., 1984). Как следствие, пациентам может потребоваться постоянное наблюдение. Риск развития деменции растет с возрастом, и предполагается, что ее распространенность среди лиц старше 85 лет составляет 20% (Scott & Barret, 2007). В патологический процесс вовлечены когнитивные функции и память, что проявляется поведенческими и аффективными расстройствами и неспособностью выполнять повседневные занятия. По мере старения населения количество пациентов с деменцией будет возрастать, равно как и их бремя для всей системы здравоохранения.

Деменция часто является осложнением различных церебральных расстройств. В западных странах самые распространенные формы деменции включают такие хронические заболевания, как БА и СД. БА считается наиболее часто встречающимся первичным нейродегенеративным расстройством у лиц пожилого возраста. Только в США распространенность БА оценивают в 5,3 млн, и один новый случай диагностируют каждые 70 секунд (Alzheimer's Association, 2010).

Нейропатологическими признаками БА являются внутриклеточные скопления гиперфосфорилированного тау-протеина, связанного с микротрубулами, которые формируют нейрофибрилярные клубочки и внеклеточные протеиновые сгустки  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ). Эти сгустки – результат расщепления  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами патологического протеина-прекурсора амилоида (ППА, протеин амилоид  $\beta$  A4), инициирующего самоподдерживающийся патогенетический каскад, итогом которого являются гибель нейронов и развитие деменции. По данным аутопсий клиник для пациентов с деменцией сообщалось, что сосудистая патология сочетается с БА в 24-28% случаев. В популяционных патологоанатомических исследованиях постоянно отмечают высокий удельный вес БА, СД и смешанных деменций (Massoud et al., 1999).

Считается, что СД клинически и патологически четко отличается от БА, хотя элементы сосудистой патологии могут иметь место при обоих состояниях. С эпидемиологической точки зрения СД является вторым по распространенности типом деменции после БА, частота которой составляет 70% среди всех деменций (Henriksen et al., 2006). Предполагается, что распространенность СД в возрасте 65 лет составляет 1-4%, увеличиваясь до 14-16% в возрасте 80 лет (Roman et al., 2002). СД представляет собой клинический синдром, включающий широкий спектр когнитивных дисфункций, которые возникают в результате недостаточного кровоснабжения ткани мозга вследствие сосудистой патологии.

В свете растущей распространенности БА и СД, связанной со старением населения, поиск веществ, способных уменьшить проявления нарушений когнитивных функций, становится первоочередной задачей. В последнее время значительное внимание медицинского сообщества привлекают 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

Таблица. Результаты основных клинических испытаний церебролизина при СД

Испытания	n (церебролизин/плацебо)	Препарат	Длительность лечения	Доза	Основные методики оценки результатов
Xiao et al., 1999	147 (75/72)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	30 мл	MMSE, CGI, HAM-D, SCAG, методы определения возраста, повседневной активности, тест решения задач
Muresanu, 1999	64 (32/32)	Церебролизин	30 дней	30 мл	MMSE, краткий тест оценки психического состояния
Guekht et al., 2011	242 (121/121)	Церебролизин 0,9% NaCl	2 x 4 недели	20 мл	ADAS-cog, CIBIC+
Muresanu et al., 2008	41 (10 мл: 16; 30 мл: 15/10)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	10/30мл	MMSE, ADAS-cog, количественная ЭЭГ
Yakhno et al., 1996	20	Церебролизин	20 дней	30 мл	Стандартная шкала клинических показателей, MMSE, тест ориентации, памяти и концентрации, тесты оценки различных видов памяти, тест динамической оценки изменений речи, тест Шульце, WAIS, WCST, Специальный поведенческий тест, количественная ЭЭГ
Rainer et al., 1997	645	Церебролизин	В среднем 18 дней	30 мл	Клинические симптомы, CGI

Примечания: WAIS – тест Векслера для взрослых; WCST – висконсинский тест сортировки карточек; SCAG – гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz.

и восстановлении зрелых нейронов при патологических состояниях (Lin et al., 1993). Продемонстрировано проактивное действие ряда нейротрофических факторов при повреждениях, в том числе ишемических, а также их способность оказывать благоприятное влияние на ветвление аксонов и дендритов, то есть помогать восстановлению функциональных связей между нейронами мозга. Поэтому препараты с нейротрофическими свойствами могут быть полезны для пациентов, страдающих дегенеративными церебральными заболеваниями.

Церебролизин представляет собой смесь нейропептидов, вводимых инъекционно; препарат обладает нейротрофическим и нейропротективным действием, имитирующим эффекты эндогенных нейротрофических факторов. В клинических испытаниях были показаны безопасность и хорошая переносимость церебролизина, терапия которым приводила к улучшению когнитивных и функциональных показателей, смягчению поведенческих симптомов. Кроме того, благоприятные эффекты церебролизина сохранялись на протяжении нескольких месяцев после лечения, что свидетельствовало о сдерживающем влиянии препарата на прогрессирование заболевания.

### Церебролизин в лечении сосудистой деменции

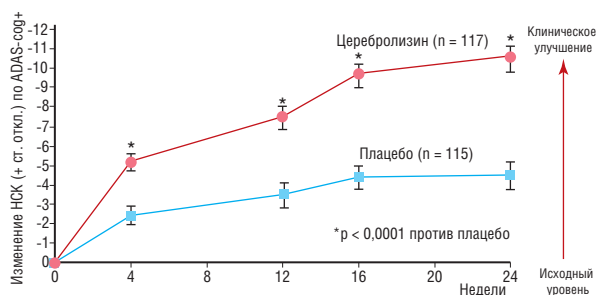
Профилактика повторных инсультов и замедление прогрессирования заболевания – главные цели в лечении СД, поэтому основными терапевтическими подходами являются антитромбоцитарные средства и контроль основных сосудистых факторов риска. Также могут применяться гемореологические препараты, которые повышают церебральный кровоток. Ввиду того, что в патогенезе СД играет роль холинергическая система, в лечении СД использовали ингибиторы холинэстеразы; однако эти средства оказывали лишь незначительный благоприятный эффект и на сегодняшний день не одобрены для терапии СД. В настоящее время нейротрофические препараты широко изучают в качестве средств терапии СД, и ожидается, что они будут эффективными, поскольку их мишенями является широкий спектр процессов патологического каскада СД.

Было проведено несколько клинических испытаний по применению церебролизина с тем, чтобы оценить его безопасность и эффективность при СД (таблица). В нескольких работах СД диагностировали с помощью критериев National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) и/или

DSM-IV, диагноз подтверждали посредством магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Терапевтическую эффективность оценивали на основании когнитивных, функциональных и общих показателей.

С целью верификации и расширения ранее полученных данных Guekht et al. (2011) провели крупное рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование, в котором принимали участие 242 пациента. Все больные на протяжении 24 недель в качестве основной терапии получали 100 мг ацетилсалициловой кислоты перорально, дополнительной – 20 мл раствора церебролизина внутривенно (n = 121) или плацебо (n = 121) один раз в день, пять дней в неделю на протяжении четырех недель. Внутривенный курс повторяли после перерыва продолжительностью 2 месяца, общее количество введений составляло 40 инфузий. Исследование заканчивалось на 24-й неделе, через 2 месяца после последнего введения. В наблюдение включали пациентов в возрасте 50-85 лет с подтвержденным диагнозом СД, исходным баллом 10-24 по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), показателем > 4 по модифицированной шкале ишемии Хачинского и ≤ 15 по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D). Первичными конечными точками были изменения исходных значений согласно шкале определения степени выраженности болезни Альцгеймера, подразделу оценки когнитивного статуса (ADAScog+) и клиническому интервью на основе впечатлений об изменениях и сообщений лиц, оказывающих уход (CIBIC+). В исходных характеристиках не наблюдали значимых отличий. К окончанию исследования у пациентов, получавших церебролизин, наименьшая сумма квадратов (НСК) средних улучшилась на -10 628 пунктов по шкале ADAS-cog+, а различия между церебролизином и плацебо составили -6,17 пунктов (95% доверительный интервал [ДИ] -8,22/-4,13; p < 0,0001) (рис. 1).

Эти данные подтвердились при анализе ответа на лечение (улучшение ≥ 4 балла) – 82,1% пациентов, получавших церебролизин, по сравнению с 52,2% в группе плацебо. Отношение рисков ответа к 24-й неделе в когнитивной сфере составило 4,190 (95% ДИ 2,306/7,615; p < 0,05) для церебролизина, указывая на возросшую в 4,2 раза вероятность клинически значимого когнитивного улучшения на протяжении исследования. Среднее отличие в группе церебролизина по сравнению с плацебо по шкале CIBIC+ составило -0,84 (p < 0,0001). Уровень ответа на лечение (оценка < 4 баллов) к 24-й неделе также был выше

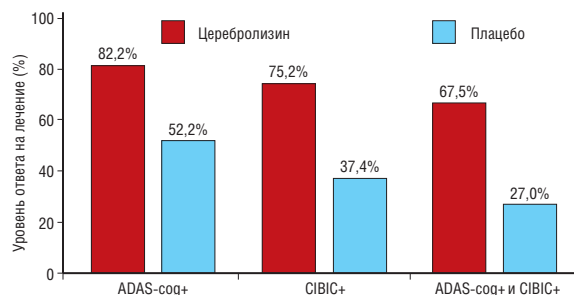


Негативные значения изменений оценки указывают на когнитивное улучшение по сравнению с исходным уровнем; n = 232, анализ намерений лечения; \* – p < 0,0001 (Guekht A.B. et al. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2011. – 20 (4). – 310-318. © 2011 с разрешения Elsevier).

**Рис. 1. Изменение НСК средних по сравнению с исходным уровнем ADAS-cog+**

в группе церебролизина – 75,2% по сравнению с 37,4% в таковой плацебо (рис. 2). Вероятность достижения благоприятного ответа по шкале CIBIC+ составила 5,081 (95% ДИ 2,889/8,936; p < 0,05) для церебролизина против плацебо. Совокупный ответ по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+ был 67,5% в группе церебролизина по сравнению с 27,0% – плацебо. Отношение рисков составило 5,633 (95% ДИ 3,201/9,913; p < 0,05) для церебролизина против плацебо к 24-й неделе. Также согласно MMSE церебролизин значительно превосходил плацебо – различие СНК к 24-й неделе было 1486 пунктов (95% ДИ 0,039/2,931; p = 0,0442). Подобный результат отмечался также вследствие оценки по шкале повседневной активности (различие СНК – 6,325 пункта; 95% ДИ 4,185/8,463; p < 0,0001) и высших функций согласно тесту решения задач (различие СНК – -15312 пунктов; 95% ДИ -30,284/-0,340; p = 0,0451) и тесту рисования часов (различие СНК – 0,917 пункта; 95% ДИ 0,448/1,387; p = 0,0002). Подобные данные по первичным и вторичным методикам оценки эффективности были получены и при вероятностном анализе. В ходе анализа подгруппы с более значимым когнитивным ухудшением (MMSE ≤ 20) было продемонстрировано, что при приеме церебролизина наблюдался больший лечебный эффект. Итак, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что церебролизин улучшает клинический исход у пациентов, страдающих СД легкой/умеренной тяжести, повышая познавательные функции и общее функционирование; эти эффекты сохранялись, по крайней мере, на протяжении шести месяцев.

Xiao et al. (1999) сообщили о результатах рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо мультицентрового испытания, в котором изучали влияние церебролизина у 147 пациентов, страдавших СД легкой/умеренной тяжести (оценка общих нарушений – 3-5 баллов; по MMSE – 15-25 баллов, по HAM-D ≤ 15 баллов, по модифицированной шкале ишемии Хачинского ≥ 7 баллов). Диагноз СД был верифицирован посредством КТ или МРТ. Пациенты получали внутривенно 30 мл раствора церебролизина (n = 75) или плацебо (n = 72) один раз в день, 5 дней в неделю на протяжении четырех недель. Первичными конечными точками были показатели по шкалам MMSE и общего клинического впечатления (CGI) на 4-й неделе (окончание исследования). Исходные характеристики в обеих группах не отличались. К 4-й неделе у пациентов, получавших церебролизин, показатели MMSE улучшились на 2,7 балла по сравнению с 1,7 балла в



Ответ на лечение по шкале ADAS-cog+ определялся как улучшение ≥ 4 баллов по сравнению с исходным уровнем, по CIBIC+ – оценка > 4, что указывает на улучшение или отсутствие изменений по сравнению с исходным уровнем; анализ намерений лечения (Guekht et al.).

**Рис. 2. Уровень ответа на лечение церебролизин в дозе 20 мл и плацебо по ADAS-cog+ и CIBIC+ к 24-й неделе у пациентов с СД легкой/умеренной тяжести**

группе плацебо (P = 0,028). Благоприятное влияние церебролизина на функциональные способности наблюдали по данным теста решения задач (p = 0,017).

Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо испытания, проведенного Vereschagin et al. (1991), поддерживают эффективность церебролизина при легкой и умеренной СД. Пациенты получали 15 мл церебролизина (n = 30) или плацебо (n = 30) ежедневно на протяжении 28 дней. Оценка на 28-й день выявила значимое превосходство (p < 0,05) церебролизина над плацебо по показателям абстрактного, практического мышления и памяти согласно психологическому тесту Арнольда – Кольмана. Muresanu, основываясь на результатах рандомизированного открытого контролируемого плацебо исследования, сообщил о положительном влиянии церебролизина на когнитивные показатели у лиц с СД. Из 64 пациентов 32 получали 30 мл церебролизина или плацебо ежедневно на протяжении 30 дней. Значимое улучшение наблюдали по пяти из шести пунктов MMSE, а также по показателям ориентации, мгновенной (непосредственное воспоминание), кратковременной памяти (воспоминание) и счета (краткий тест психического состояния).

Rainer et al. (1997) провели постмаркетинговое исследование при участии 645 пациентов с СД (53%), БА (24%) или смешанными формами деменции (23%). После лечения церебролизин на протяжении около 18 дней у больных улучшались показатели памяти (62% случаев), концентрации (65%) и настроения, уменьшались усталость (50%) и головокружение (47%). Приблизительно у 80% пациентов улучшились показатели общего клинического впечатления.

В небольших пилотных исследованиях сравнивали клиническое влияние церебролизина на показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при СД (Moretti et al., 2004; Renna et al., 2003). Muresanu et al. (2008) сообщили о значимой позитивной корреляции между когнитивным улучшением (ADAS-cog) и улучшением показателей ЭЭГ. Yakhno et al. (1996) наблюдали подобные эффекты по результатам проведенного ими открытого испытания.

*Продолжение читайте в №7 (42), 2012.*

*Подготовил Станислав Костюченко*

*Drugs of Today. – 2012. – 48 (Suppl A). – P. 25-41.*

\*\*\*

# ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА у пациентов с болезнью Альцгеймера

Окончание. Начало материала под названием  
«Применение церебролизина у пациентов с сосудистой деменцией» читайте в № 6 (41), 2012.

Деменция представляет собой синдром, причиной которого является заболевание головного мозга, характеризующийся прогрессирующим ухудшением интеллектуальных функций. Деменция считается одной из основных причин инвалидности среди лиц старших возрастных групп. Болезнь Альцгеймера (БА) относится к наиболее часто встречающимся ее вариантам. Терапевтическую эффективность церебролизина при БА изучали в ряде клинических испытаний. В работе Allegri и Guekht представлен обзор доказательных данных по применению церебролизина в лечении деменций. Материал опубликован в журнале *Drugs of Today* (2012; 48 (Suppl A): 25-41).

**О**сновные медикаментозные подходы к лечению БА в зависимости от стадии и тяжести заболевания включают применение ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов. Однако эти препараты обеспечивают лишь симптоматический эффект, не влияют на прогрессирование болезни и вызывают значительные побочные реакции. Альтернативным подходом к фармакотерапии является применение лекарственных средств, имитирующих эффекты эндогенных нейротрофических факторов, таких как церебролизин – пептидный препарат, оказывающий влияние на различные механизмы патологического каскада при БА.

С целью изучения безопасности и эффективности церебролизина у пациентов с легкой и умеренной БА было проведено несколько клинических испытаний (табл. 2). Деменцию диагностировали в соответствии с критериями DSM-III-R и DSM-IV, диагноз уточняли с использованием критериев NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Критерии включения/исключения были практически одинаковыми во всех испытаниях; их определяли на основании тщательно собранного анамнеза и неврологического осмотра, данных нейровизуализации (МРТ и КТ). Кроме того, исключали пациентов с другими причинами деменции. Терапевтическую эффективность оценивали в познавательной, общей и функциональной сферах, кроме этого, регистрировали удельный вес больных, у которых отмечали значимый клинический ответ. В большинстве рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследований в качестве первичных конечных точек использовали показатели шкал ADAS-cog или ADAS-cog+, для оценки общего клинического ответа – методику CIBIC+ или шкалу CGI. В одном испытании изучали эффективные дозы; одно исследование было двойным слепым контролируемым плацебо с открытым дизайном. В двух работах проводили активное сравнение.

В двойном слепом контролируемом плацебо многоцентровом краткосрочном исследовании, проведенном Bae et al., 53 пациента с легкой и умеренной БА (10-24 балла по краткой шкале оценки психического статуса [MMSE]) в соотношении 2 : 1 были случайным образом распределены на группы для приема церебролизина (n = 34) или плацебо (n = 19). Больные получали внутривенные инъекции церебролизина по 30 мл или плацебо 5 дней в неделю в течение четырех недель (всего 20 инъекций). Эффективность оценивали с помощью ADAS-cog и CGI. Исходные характеристики пациентов были схожими в обеих группах. После четырех недель лечения у больных, получавших церебролизин, отмечали изменение по шкале ADAS-cog на -3,23 пункта ( $\pm 4,75$  стандартное отклонение [CO]) при сравнении с группой плацебо – на -0,36 пункта ( $\pm 3,59$  CO), итоговая разность препарат/плацебо составила -2,87 (95% ДИ 0,35/5,39; p = 0,02). Согласно оценке по шкале CGI, церебролизин был эффективнее плацебо (улучшение на 61,8% по сравнению с 21,1% в группе плацебо). Вторичные конечные точки включали значимое улучшение показателей по MMSE. О тенденции к улучшению после лечения церебролизин свидетельствовали показатели шкал нейропсихиатрических симптомов и повседневной активности. Особого внимания заслуживает то, что клинически значимые и важные улучшения когнитивных функций и общего функционирования у пациентов с легкой/умеренной БА отмечали уже через один месяц активного лечения (быстрое развитие лечебного действия).

В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо многоцентровом испытании Panisset et al. изучали долговременные эффекты церебролизина. Из 192 включенных пациентов (14-26 баллов по MMSE) 97 были рандомизированы для приема церебролизина и 95 – плацебо. Больные получали внутривенные инъекции 30 мл церебролизина или плацебо ежедневно 5 дней в неделю в течение 4 недель. Результаты исследования оценивали на 12-й неделе; катамнестические обследования

Таблица 2. Результаты основных клинических исследований по применению церебролизина при БА

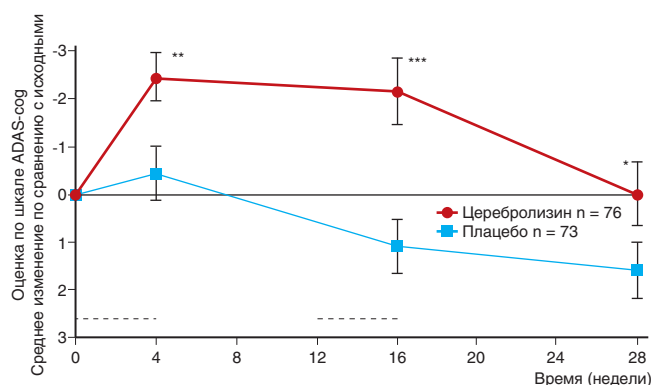
Исследования	n (церебролизин/плацебо)	Группы	Лечение	Дозы	Основные методики оценки результатов
Alvarez et al., 2006 и 2011 (определение дозы)	279 (10 мл: 69; 30 мл: 70; 60 мл: 71/69)	Церебролизин 0,9% NaCl	12 недель	10/30/60 мл	ADAS-cog+ CIBIC+
Alvarez et al., 2009 (изучение комбинированного лечения)	217 (церебролизин: 70; донепезил: 75; комбинированное лечение: 72)	Церебролизин Донепезил Комбинированное лечение	2 x 4 недели 28 недель	10 мл	ADAS-cog+ CIBIC+
Muresanu et al., 2002	60 (30/30)	Церебролизин 0,9% NaCl	6 недель	30 мл	ADAS-cog CIBIC+
Panisset et al., 2002	192 (97/95)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	30 мл	ADAS-cog CIBIC+
Bae et al., 2000	53 (34/19)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	30 мл	ADAS-cog CGI
Ruether et al., 2001, 2002	120 (60/60)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	30 мл	CGI SCAG Тест решения задач
Xiao et al., 2000	157 (74/83)	Церебролизин 0,9% NaCl	4 недели	30 мл	MMSE CGI
Ruether et al., 1994, 2000 (MAD-B)	149 (76/73)	Церебролизин 0,9% NaCl	2 x 4 недели	30 мл	ADAS-cog CGI
Gavrilova et al., 2005	60 (30/30)	Церебролизин 0,9% NaCl Ривастигмин	2 x 4 недели	30 мл	ADAS-cog IADL MMSE CGI

проводили через 24 недели после начала и спустя 5 месяцев после окончания терапии. Первичными конечными точками были оценки по шкалам ADAS-cog и CIBIC+. К 12-й неделе показатели шкалы CIBIC+ свидетельствовали о значимых отличиях в эффективности препарата по сравнению с плацебо – -0,21 (95% ДИ -0,50/-0,08; p = 0,033). Анализ ответа на лечение к 12-й неделе указывал на то, что у 75% пациентов группы церебролизина выявлено улучшение или, по крайней мере, отсутствие ухудшения по сравнению с принимавшими плацебо. В группе церебролизина общее улучшение сохранялось в течение двух месяцев после окончания терапии, тогда как в группе плацебо ухудшение стало отмечаться сразу по ее окончании. Схожую динамику по значениям шкалы ADAS-cog отмечали также у больных, принимавших церебролизин; примечательно, что у пациентов группы плацебо к 12-й неделе ухудшение не наблюдалось. В группе плацебо также не было ухудшения оценки по MMSE, что можно объяснить легкими исходными когнитивными нарушениями (MMSE: 20,22 балла для церебролизина, 20,93 балла для плацебо). Кроме того, в положительную сторону изменились показатели CIBIC+. Наблюдали также улучшение по шкале оценки нетрудоспособности при деменции (DAD), посредством которой определяли повседневную активность. Тенденцию к улучшению отмечали и в оценках по шкале Корнелла. В обсуждаемой работе было показано, что даже после сравнительно непродолжительной терапии церебролизином его благоприятные эффекты сохранялись до двух месяцев после окончания активного лечения.

Ruether et al. сообщили о результатах двойного слепого многоцентрового испытания продолжительностью 28 недель, в котором 149 пациентов (14-24 балла по MMSE) случайным образом распределили на группы для приема церебролизина (n = 76) или плацебо (n = 73). Больные получали внутривенные инъекции церебролизина по 30 мл или плацебо ежедневно 5 дней в неделю на протяжении четырех недель. Такую схему повторяли после перерыва продолжительностью 2 месяца, общее количество инъекций составило 40. Исследование

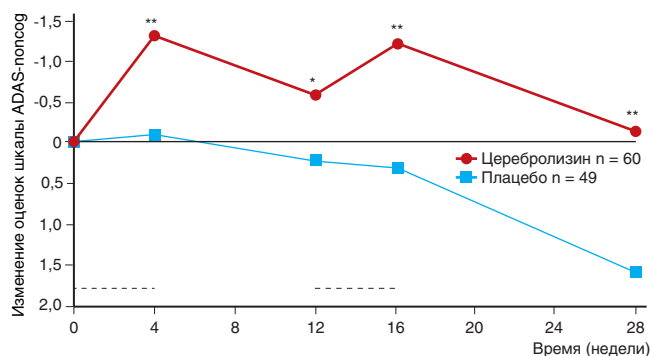
завершилось на 16-й неделе, однако для изучения потенциальных стабилизирующих эффектов церебролизина катамнестические обследования проводились на 28-й неделе после начала и через 3 месяца после последнего приема активного препарата. Основными методиками оценки результата были шкалы CGI и ADAS-cog. Исходные характеристики были схожими в обеих группах лечения. К моменту окончания исследования пациенты, получавшие церебролизин, значительно превосходили таковых группы плацебо как по оценкам CGI с разностью препарат/плацебо в 0,42 пункта (95% ДИ -0,12/-0,72; p = 0,004), так и по ADAS-cog – -3,2 пункта (95% ДИ -1,42/-4,98; p < 0,001). Средние изменения показателей по сравнению с исходным уровнем по CGI составили 4,8 пункта (± 0,11 CO), по ADAS-cog – -2,1 пункта (± 0,69 CO) (рис. 3).

Результаты подтвердились при анализе ответа на лечение, который определяли по показателю CGI < 5 и улучшению по ADAS-cog ≥ 4 пунктов. Общий клинический ответ (CGI) составил 63,5% пациентов в группе церебролизина по сравнению с 41,4% – плацебо (p = 0,006). Ответ в сфере когнитивного функционирования (ADAS-cog) составил 47,3% больных, получавших церебролизин, по сравнению с 15,7% – плацебо (p < 0,001). Во время катамнестического визита на 28-й неделе когнитивное функционирование пациентов группы церебролизина поддерживалось на исходном уровне со значимой разностью препарат/плацебо -1,6 пункта (p = 0,016). Процент комбинированного ответа на лечение (ответ по шкалам CGI и ADAS-cog) снизился к 28-й неделе, но различия между группами оставались значительными. Церебролизин также превосходил плацебо по вторичным методикам оценки результата с разностью отличий в -1,0 пункта (95% ДИ -2,05/0,05; p = 0,003) к 16-й неделе по методике оценки поведения ADAS-cog; такая же динамика наблюдалась в повседневной активности согласно возрастному опроснику Nuremberg (NAI). Подобные результаты были получены при анализе подгруппы 109 пациентов с умеренной деменцией (< 20 баллов по MMSE). По данным CGI и ADAS-cog,



Точечные линии указывают на периоды приема лечения. Резидуальные эффекты наблюдаются через 28 недель и 3 месяца после прекращения лечения. Анализ намерений лечения; отрицательное значение указывает на улучшение; \* –  $p < 0,025$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  против плацебо. (Ruether E. et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // Int Clin Psychopharmacol 2001; 16 (5): 253-263.)

**Рис. 3. Временное изменение средних оценок по ADAS-cog по сравнению с исходными у пациентов с легкой/умеренной БА при лечении церебролизином или плацебо за периоды 1-4 и 12-16 недель**

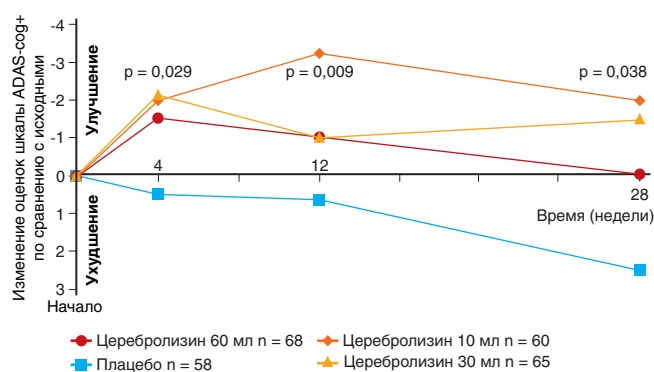


Легкая/умеренная БА определялась по MMSE < 20 баллов. Отрицательные значения различий указывают на улучшение; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . (Ruether E. et al. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin // J Neural Transm Suppl 2002; 62: 265-275; Springer-Verlag Wien.)

**Рис. 4. Временное изменение средних оценок по ADAS-noncog по сравнению с исходными у пациентов с легкой/умеренной БА при лечении церебролизином и плацебо**

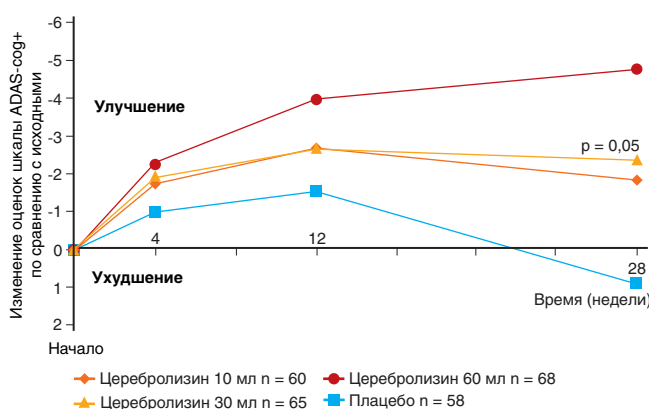
пациенты группы церебролизина значительно превосходили такую же группу плацебо, а улучшение у них было более заметным на 16-й и 28-й неделях. По причине более выраженного ухудшения у больных, принимавших плацебо, разность препарат/плацебо была несколько большей к 16-й и 28-й неделям по сравнению со всей популяцией пациентов. Эти результаты совпали с данными анализа ответа на лечение, показавшего несколько более высокий уровень ответа в группе церебролизина и более низкий – в группе плацебо при сравнении с общей популяцией. Поддерживающие доказательства эффективности церебролизина также наблюдались для повседневной активности (NAI) и в поведенческой сфере (ADAS-noncog) у пациентов с умеренной тяжестью БА (рис. 4). Поскольку разность препарат/плацебо поддерживалась до 28-й недели, эти данные указывали на положительное влияние церебролизина вплоть до трех месяцев после прекращения лечения у лиц с легкой/умеренной БА.

Для исследования оптимальной дозы церебролизина при терапии легкой/умеренной БА Alvarez et al. изучили три различные дозы в рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо испытании продолжительностью 24 недели. Было включено 279 пациентов, которых случайно распределили на группы для приема



Анализ намерений лечения. Отрицательные значения различий указывают на улучшение. Точные значения p-оценок сравнения с плацебо даны для 10 мл церебролизина. (Alvarez X.A. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // Eur J Neurol 2006; 13 (1): 43-54.)

**Рис. 5. Временное изменение оценок по ADAS-cog+ по сравнению с исходными у пациентов, принимавших церебролизин по 10, 30, 60 мл или плацебо**



Анализ намерений лечения. Негативные значения различий указывают на улучшение;  $p < 0,05$  указано только для сравнения группы церебролизина по 60 мл к 28-й неделе. (Alvarez X.A. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // Eur J Neurol 2006; 13 (1): 43-54.)

**Рис. 6. Временное изменение оценок NP1 по сравнению с исходными у пациентов, принимавших церебролизин по 10, 30, 60 мл или плацебо**

церебролизина в дозах 10 мл ( $n = 69$ ), 30 мл ( $n = 70$ ), 60 мл ( $n = 71$ ) либо плацебо ( $n = 69$ ). Изучаемый препарат вводили внутривенно 5 дней в неделю в первые четыре недели (1-4-я недели), а затем дважды в неделю на протяжении восьми недель (5-12-я недели). Всего было выполнено 36 инъекций. Оценку пациентов (по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+) проводили через 24 недели и после окончания терапии. В начале исследования значимых отличий не было, за исключением скорости прогрессирования заболевания. По шкале ADAS-cog+ к 24-й неделе у пациентов, получавших 10 мл церебролизина, отмечали среднее изменение по сравнению с исходным уровнем  $-1,83$  пункта ( $\pm 1,16$  CO) по сравнению с  $2,27$  пункта ( $\pm 1,18$  CO) в группе плацебо, общая разность препарат/плацебо составила  $-4,10$  (95% ДИ  $-8,02/-0,18$ ;  $p = 0,038$ ) (рис. 5). Тенденция терапевтических отличий наблюдалась для дозы 30 мл ( $-3,62$ ; 95% ДИ  $-7,45/0,21$ ;  $p = 0,069$ ), но незначимый эффект отмечался для таковой 60 мл. Эти данные подтвердили при анализе терапевтического ответа (улучшение по сравнению с исходным уровнем  $> 4$ ), который составил 41,7% (10 мл), 36,9% (30 мл), 29,4% (60 мл) и 24,1% (плацебо). Отношение рисков для клинического ответа для 10 мл церебролизина составило 2,24 (95% ДИ 1,02/4,95;  $p < 0,05$ ), что указывает

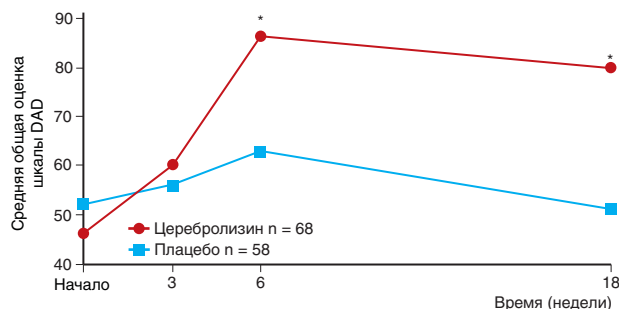
на то, что пациенты, получавшие 10 мл церебролизина, имели вероятность достижения ответа по шкале ADAS-cog+ в 2,24 раза выше, чем в группе плацебо.

Согласно шкале CIBIC+, все дозы превосходили плацебо ( $p < 0,001$ ), демонстрируя разность препарат/плацебо, равную -1,56 (10 мл), -1,44 (30 мл) и -1,38 (60 мл) пункта к 24-й неделе; терапевтический ответ составил 65, 60, 58,8 и 20,7% соответственно. Отношения шансов достижения ответа по шкале CIBIC+ были 7,12 (95% ДИ 3,11/16,29), 5,75 (95% ДИ 2,57/12,88) и 5,48 (95% ДИ 2,47/12,16) для доз 10, 30 и 60 мл церебролизина соответственно ( $p < 0,001$ ). Вторичные методики оценки поддерживали эффективность доз в 10 и 30 мл. К 24-й неделе оценки в обеих группах значимо превосходили плацебо по вторичным методикам определения результата, хотя различия по ним не достигали статистической значимости, что, вероятно, было обусловлено меньшим количеством пациентов в группах. Примечательно, что доза 60 мл приводила к максимальному и наиболее значимому регрессу поведенческих нарушений, о чем свидетельствовали результаты нейропсихиатрического обследования (NPI) с разностью препарат/плацебо -5,4 пункта (95% ДИ -9,1/-1,7;  $p < 0,05$ ) (рис. 6).

Анализ подгруппы из 133 пациентов с более тяжелым состоянием ( $\leq 20$  баллов по MMSE) в значительной степени подтверждал данные общей популяции больных. Разность препарат/плацебо по шкале ADAS-cog+ составила -6,38 (95% ДИ -12,67/-0,09;  $p = 0,046$ ) для дозы 10 мл и -4,53 (95% ДИ -10,66/1,60;  $p = 0,195$ ) для дозы 30 мл, что было значимо выше по сравнению с общей популяцией пациентов. Такие результаты в значительной мере были обусловлены более быстрым прогрессированием заболевания у пациентов группы плацебо.

Таким образом, эти данные свидетельствуют об обратной зависимости терапевтического эффекта от дозы церебролизина при легкой/умеренной БА с максимальной эффективностью дозировок 10 и 30 мл. В соответствии с полученными результатами авторы пришли к выводу, что диапазон доз 10-30 мл является самым оптимальным для лечения лиц на ранних стадиях БА. Позднее, когда на первый план выходят поведенческие проблемы, могут быть полезны более высокие дозы (до 60 мл), которые замедляют прогрессирование нейропсихиатрических и поведенческих симптомов.

Результаты рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо испытаний поддерживают проведение дальнейших наблюдений с другими основными параметрами оценки или открытым дизайном. Ruether et al. изучили эффекты церебролизина у пациентов с легкой/умеренной БА в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом многоцентровом исследовании продолжительностью 28 дней. Первичными методиками оценки результатов были шкалы CGI, гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz (SCAG), тест решения задач и метод оценки когнитивного функционирования NAI. Из 120 включенных пациентов (15-25 баллов по MMSE) 60 были рандомизированы для приема церебролизина и 60 – плацебо. Больные получали внутривенные инъекции 30 мл церебролизина или плацебо ежедневно 5 дней в неделю на протяжении четырех недель (всего 20 инъекций). Исходные характеристики



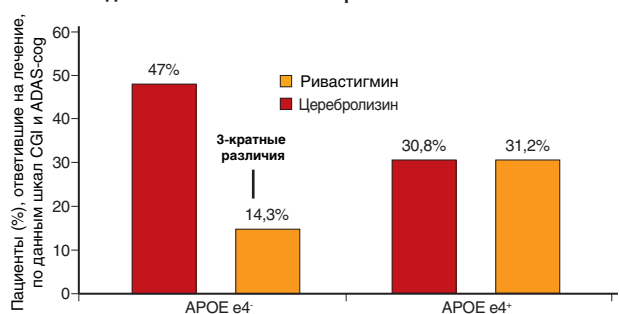
Диапазон оценок по MMSE 14-25 баллов. Более высокие оценки DAD указывают на более высокий уровень функционирования. Анализ намерений лечения; \* -  $p < 0,05$ ; n = 60. (Muresanu D.F. et al. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin // J Neural Transm Suppl 2002; 62: 277-285; Springer-Verlag Wien.)

Рис. 7. Временное изменение оценок DAD у пациентов с легкой/умеренной БА



А. Изменение наименьшей суммы квадратов оценок ADAS-cog+ по сравнению с исходными. Б. Оценки CIBIC+ к 28-й неделе (окончание исследования); n = 197. Данные намерений лечения. (Alvarez A. et al. Combined treatment with Cerebrolysin and donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a double-blind, randomized clinical trial / Int Conf Alzheimer's Dis Relat Disord (ICAD) 2009.)

Рис. 8. Изменение оценок ADAS-cog (А) и CIBIC+ (Б) через 28 недель после приема церебролизина, донепезила или комбинированного лечения



Уровень ответа на лечение среди пациентов с АПОЕ e4 в первой группе был в три раза выше, чем в группе ривастигмина. Среди носителей АПОЕ e4+ различий не отмечалось; n = 60. (Gavrilova et al.)

Рис. 9. Взаимосвязь между генотипом АПОЕ e4 и уровнем ответа на лечение по CGI и ADAS-cog к 16-й неделе после лечения церебролизином или ривастигмином

пациентов обеих групп лечения были схожими. У 61,7% больных к моменту окончания исследования отмечали значительное улучшение по CGI («хороший терапевтический ответ»), тогда как у остальных 38,3% улучшение было минимальным при 100% ответе на лечение церебролизином. В группе плацебо у 20% пациентов отмечали минимальное улучшение, у 80% изменений не наблюдали. Об улучшении на фоне лечения церебролизином свидетельствовали оценки по шкале SCAG (изменение на 30% по сравнению с исходным уровнем к четвертой неделе) и результаты теста решения задач, тогда как в группе плацебо изменений не наблюдали ( $p < 0,0001$ ). Существенное улучшение отмечали и по вторичным методикам оценки результата: шкале NAI для оценки повседневной активности (улучшение на 40% к четвертой неделе по сравнению с исходным уровнем) и шкале субъективной оценки клинического состояния пациента Zerssen (улучшение на 40% к четвертой неделе по сравнению с исходным уровнем). Значимость и клиническая важность улучшения к четвертой неделе, сохранявшиеся в период наблюдения, указывали на возможное долговременное влияние на прогрессирование заболевания сравнительно короткого курса лечения у пациентов с легкой/умеренной БА.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом испытании, проведенном Xiao et al., эффективность церебролизина у пациентов с легкой/умеренной БА оценивали при помощи шкал MMSE (15-25 баллов) и CGI. Все 157 пациентов были рандомизированы для приема церебролизина ( $n = 74$ ) или плацебо ( $n = 83$ ). Больные получали внутривенные инъекции 30 мл церебролизина или плацебо ежедневно пять дней в неделю на протяжении четырех недель. Окончательная оценка проводилась на четвертой неделе. В исходных оценках различия между группами отсутствовали. К окончанию исследования у пациентов, принимавших церебролизин, отмечали улучшение на 2,5 пункта по шкале MMSE по сравнению с улучшением на 1,4 пункта в группе плацебо ( $p = 0,043$ ). По данным CGI 72% пациентов ответили на терапию церебролизином, а у 24% не отмечали ухудшения по сравнению с 60% улучшением у больных группы плацебо; в 35% случаев изменений не наблюдалось. Таким образом, церебролизин был значительно эффективнее плацебо. Доказательства, поддерживающие эффективность церебролизина при легкой/умеренной БА, также были получены по вторичным методикам оценки результата со значимой разностью препарат/плацебо по шкалам NAI ( $p = 0,003$ ), SCAG ( $p = 0,014$ ) и тесту решения задач ( $p = 0,023$ ).

Рандомизированное открытое контролируемое плацебо испытание продолжительностью 18 недель у пациентов с легкой/умеренной БА (14-25 баллов по MMSE) было проведено Muresanu et al. Исследование включало 60 пациентов, рандомизированных для приема церебролизина ( $n = 30$ ) или плацебо ( $n = 30$ ). Исследуемый препарат назначали в виде 30 внутривенных инъекций ежедневно пять дней в неделю на протяжении шести недель. К окончанию исследования (18-я неделя) больных оценивали по шкалам ADAS-cog и CIBIC+. Исходные характеристики были схожими в обеих группах. К окончанию исследования пациенты, получавшие

церебролизин, имели оценку по шкале CIBIC+ 2,40 ( $\pm 2,33$  CO) со значимой общей разностью препарат/плацебо -2,20 пункта ( $p < 0,05$ ). По результатам ADAS-cog, у пациентов группы церебролизина отмечалось улучшение на 2,89 пункта ( $\pm 2,40$  CO) по сравнению с исходными данными и итоговой разностью препарат/плацебо -1,01 пункта ( $p < 0,01$ ). О значимых терапевтических отличиях также свидетельствовали оценки по шкале DAD (28 пунктов против плацебо;  $p < 0,05$ ), что, в основном, было обусловлено быстрым функциональным ухудшением у пациентов группы плацебо после шестой недели (рис. 7). Результаты этого испытания подтвердили долгосрочное сохраняющееся положительное влияние церебролизина на протяжении периода до трех месяцев после окончания лечения у лиц, страдающих легкой/умеренной БА.

Для изучения потенциальных синергичных терапевтических эффектов при комбинации нейротрофического лечения (церебролизин) с ингибиторами холинэстеразы (донепезил) Alvarez et al. провели рандомизированное двойное слепое многоцентровое сравнительное испытание продолжительностью 28 недель. Так, 217 пациентов (12-25 баллов по MMSE) были рандомизированы для приема церебролизина (10 мл;  $n = 70$ ), донепезила (10 мг;  $n = 75$ ) или обоих препаратов ( $n = 72$ ). Церебролизин и плацебо назначали в виде ежедневных инъекций 5 дней в неделю на протяжении четырех недель. Схему повторяли после перерыва в лечении продолжительностью 2 месяца, общее количество инъекций составило 40. Донепезил и плацебо назначали перорально один раз в день на протяжении 28 недель. Оценку проводили на 28-й неделе и через 3 месяца после последней инъекции церебролизина. Первичными методиками оценки результата являлись шкалы CIBIC+ и ADAS-cog+. Исходные характеристики были схожими в обеих группах лечения. К моменту окончания исследования пациенты во всех группах терапии имели схожее улучшение в когнитивной (ADAS-cog+) и общей (CIBIC+) сферах (рис. 8).

В парном сравнении было показано значимое превосходство ( $p < 0,05$ ) церебролизина над донепезилом по шкале CIBIC+ (рис. 8Б) с уровнем терапевтического ответа 64,1% в группе церебролизина, 62,7% – комбинированного лечения и 37,8% – донепезила. Отношение рисков для улучшения было значимо более высоким для церебролизина в сравнении с донепезилом (2,92; 95% ДИ 1,43/5,96;  $p < 0,05$ ). Улучшение в когнитивной сфере было наиболее выраженным в группе комбинированной терапии (-2,3 пункта  $\pm 0,8$  CO), затем церебролизина (-1,7 пункта  $\pm 0,8$  CO) и донепезила (-1,3 пункта  $\pm 0,8$  CO) (рис. 8А). Примечательно, что пациенты в группе комбинированного лечения лучше больных, находившихся на монотерапии, совершали визиты.

Уровень совокупного терапевтического ответа, определявшегося как улучшение, по крайней мере, на 4 пункта по ADAS-cog+ и по CIBIC+  $< 4$  баллов, составил 37,3% в группе комбинированного лечения, 31,3% – церебролизина и 21,2% – донепезила. Об эффективности церебролизина в комбинации с донепезилом свидетельствовали данные о повседневной активности (ADCS-ADL). У пациентов обеих групп лечения, достигших



незначительного улучшения к 16-й неделе, к 28-й неделе отмечалось ухудшение до исходного уровня. Напротив, состояние больных в группе донепезила постоянно ухудшалось на протяжении 28 недель. Что касается нейропсихиатрических симптомов, которые оценивали с помощью методики NPI, монотерапия церебролизином превосходила комбинированное лечение и монотерапию донепезилом. У всех пациентов с улучшением к 16-й неделе, получавших церебролизин в качестве монотерапии или в комбинации с донепезилом, в последующем стабилизировались нейропсихиатрические симптомы, тогда как принимавшие донепезил возвращались к исходному уровню. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что церебролизин эффективен так же, как и донепезил или даже превосходит его, а комбинированное нейротрофическое лечение (церебролизин) с ингибиторами холинэстеразы (донепезил) обеспечивает синергические эффекты у лиц, страдающих легкой/умеренной БА.

В литературе есть сведения, поддерживающие роль генотипа АРОЕ е4 как фактора риска в патогенезе БА, который коррелирует с более значительным клиническим прогрессированием заболевания и более тяжелыми холинергическими нарушениями. Gavrilova et al. сравнили клиническую эффективность церебролизина и холинергического препарата ривастигмина у лиц с легкой/умеренной БА (12-24 балла по MMSE) с учетом генотипа АРОЕ е4. В открытом исследовании принимали участие 60 пациентов (по 30 в каждой группе). Они получали два курса лечения церебролизином (30 мл, 5 инъекций в неделю на протяжении четырех недель) с перерывом между курсами продолжительностью 2 месяца или ежедневно максимально переносимые дозы ривастигмина (3-12 мг/сут) на протяжении 16 недель. Терапевтический ответ оценивали в зависимости от генотипа апополипротеина Е по совокупному ответу согласно CGI (умеренное или значительное улучшение) и ADAS-cog (улучшение  $\geq 4$  пунктов). Среди ответивших на лечение носители АРОЕ е4+ составили 43,4% в группе церебролизина и 53,5% – ривастигмина. К моменту окончания исследования уровень ответа составил около 30% среди носителей АРОЕ е4+ в обеих группах лечения. Самым интересным является тот факт, что уровень ответа среди неносителей генотипа АРОЕ е4 составил 47,0% в группе церебролизина и 14,3% – ривастигмина (рис. 9).

## Выводы

Согласно результатам клинических испытаний, церебролизин является эффективным вариантом лечения у пациентов, страдающих деменцией различного происхождения. При СД препарат улучшает когнитивные нарушения и общее клиническое впечатление, что коррелирует с показателями ЭЭГ. У лиц с легкой/умеренной БА церебролизин значительно улучшает когнитивный и общий клинический ответ на протяжении трех месяцев после активного лечения. Также есть сведения о благоприятном влиянии препарата на повседневную активность и поведение. По причине большой продолжительности лечебных эффектов церебролизина, он не просто влияет на симптомы, но и замедляет прогрессирование заболевания, что соответствует плейотропному действию препарата, направленному на различные молекулярные механизмы патофизиологического каскада при деменциях. Также было показано, что терапевтические эффекты церебролизина зависят от дозы. Так, дозировки 10-30 мл наиболее эффективны в плане улучшения когнитивных нарушений, а дозы до 60 мл рекомендуются для лечения поведенческих нарушений, которые связаны с прогрессированием болезни. Непосредственное сравнение церебролизина с холинергическими средствами свидетельствует о сравнимой клинической эффективности при легкой/умеренной БА и синергических терапевтических эффектах при сочетании этих препаратов.

В заключение следует отметить, что клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что церебролизин является эффективным вариантом терапии лиц с установленным диагнозом БА или СД. У пациентов, принимавших церебролизин, отмечают статистически и клинически значимое улучшение когнитивных способностей и общего функционирования. Этот эффект сохраняется в течение нескольких месяцев. В связи с плейотропным действием, направленностью на определенные молекулярные механизмы патологического каскада, лечение церебролизином не ограничивается только симптоматическим эффектом, но может также замедлять прогрессирование заболевания.

Подготовил **Станислав Костюченко**

*Drugs of Today. – 2012. – 48 (Suppl A). – P. 25-41.*

