

Комбинированное лечение болезни Альцгеймера: результаты рандомизированного, контролируемого исследования церебролизина и донепезила

X. A. Alvarez^{1*}, R. Cacabelos, C. Sampedro¹, V. Coucerio¹, M. Aleixandre², M. Vargas², C. Linares³, E. Granizo³, M. Garcia-Fantini⁴, W. Baurecht⁵, E. Doppler, и H Moessler³

¹Центр биомедицинских исследований EuroEspes, A Coruna, Испания; ² Geroclinic, Granada, Испания; ³Клиника нарушений памяти, Malaga, Испания; ⁴Университетская клиника, A Coruna, Испания; ⁵Acromion GmbH, Frechen, Германия; ⁶EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Австрия

Реферат: Терапия нейротрофическими препаратами способна усилить и/увеличить продолжительность эффектов ингибиторов холинэстеразы (ChEI) у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Мы сравнивали безопасность и эффективность применения нейротрофического препарата Церебролизин (10 мл; n=64), донепезила (10 мг; n=66) и комбинации обоих препаратов (n=67) у пациентов с вероятной БА легкой или средней степени тяжести (оценка по Краткой шкале психического статуса (MMSE) от 12 до 25 баллов), включенных в рандомизированное двойное слепое исследование. Первичные конечные точки включали общий исход (Шкала впечатления врача об изменении состояния пациента, основанная на интервью, дополненная данными лица, осуществляющего уход; CIBIC+) и когнитивную функцию (изменение исходной оценки по подшкале оценки когнитивной функции Диагностической шкалы болезни Альцгеймера+ (ADAS-cog+) на 28 неделе исследования. Вторичные конечные точки включали изменение функционирования (оценку по Шкале повседневной активности объединенного исследования БА (ADCS-ADL)) и поведения (оценку по Шкале психоневрологических нарушений (NPI)). Достоверных межгрупповых различий терапевтических эффектов в отношении когнитивной, функциональной и поведенческой сферы выявлено не было; в то же время улучшение общего исхода было более значительным в группе церебролизина и комбинированной терапии. Во всех группах терапии наблюдали улучшение когнитивных способностей (среднее значение \pm SD в группе церебролизина: $-1,7 \pm 7,5$; в группе донепезила: $-1,2 \pm 6,1$; в группе комбинированной терапии: $-2,3 \pm 6,0$); наилучшие оценки на всех визитах исследования отмечались в группе комбинированной терапии. Церебролизин был таким же эффективным, как и донепезил; комбинация нейротрофической (церебролизина) и холинэргической (донепезил) терапии была безопасной у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести. Целесообразно изучение долгосрочных синергетических эффектов данной комбинированной терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, рандомизированное контролируемое исследование, церебролизин, комбинированная терапия, нейротрофический фактор, донепезил.

*Корреспонденцию высылать данному автору по адресу Центр биомедицинских исследований EuroEspes, Santa Marta de Babio, 15166 Bergondo, La Coruna, Испания; тел:+34981780505; факс: +34981780511; адрес электронной почты: xantonal@yahoo.es

1567-2050/11 \$58,00+0,00

© 2011 Bentham Science Publishers Ltd.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы холинэстеразы (ChEI) представляют собой препараты терапии первой линии БА легкой или средней степени тяжести [1]. Несмотря на лечение ChEI, у пациентов с БА происходит прогрессивное снижение когнитивных способностей, ухудшение показателей функционирования, поведения и общей оценки состояния [2]. В связи с этим усиление и/или продление реакции на ChEI, возможно, позволило бы отсрочить ухудшение клинического состояния у пациентов с БА.

Церебролизин – это нейропептидный препарат, в состав которого входят низкомолекулярные пептиды и свободные аминокислоты, имитирующие действие эндогенных нейротрофических факторов. Влияние церебролизина на холинэргические нейроны сходно с действием эндогенного фактора роста нервов (NGF); эти эффекты препарата наблюдали *in vivo* [3] и на культурах нейронов [4]. Кроме того, недавно было установлено, что церебролизин, по сравнению с плацебо, дозозависимым образом

повышает концентрацию циркулирующего инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) у пациентов с БА. Данное повышение в результате применения церебролизина достоверно коррелировало с улучшением общего функционирования, уменьшением выраженности дезадаптации и поведенческих нарушений у пациентов с поздним началом БА [5]. Церебролизин также оказывал прокогнитивный и нейропротективный эффекты на различных моделях БА [6-8], уменьшал синтез бета-амилоида у трансгенных мышей [9] и стимулировал нейрогенез [10,11].

Результаты нескольких клинических исследований продемонстрировали, что церебролизин является эффективным методом лечения БА легкой и средней степени тяжести [12-15]. Однако эффекты комбинированной терапии церебролизин и ChEI до сих пор не изучены. Поскольку снижение продукции нейротрофических факторов и уменьшение количества их рецепторов считают ранним этапом патогенеза БА, который приводит к дегенерации холинергических нейронов базальных отделов переднего мозга [16-18], терапия нейротрофическими препаратами способна поддержать холинергическую активность. На основании имеющихся научных данных, мы считаем, что церебролизин способен усилить и/или продлить эффекты ChEI. В настоящей статье мы представляем результаты рандомизированного двойного слепого исследования, разработанного для сравнения безопасности и эффективности церебролизина, донепезила и комбинированной терапии данными препаратами у пациентов с вероятной БА.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Данное проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное многоцентровое исследование IIb фазы с активным контролем длительностью 28 недель проводилось у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести. Исследование было разработано с целью предоставления доказательств, соответствующих I уровню достоверности и позволяющих ответить на вопрос о том, существуют ли различия клинической эффективности церебролизина, донепезила и комбинированной терапии с точки зрения когнитивного и общего функционирования через 28 недель после начала лечения. Исследование проводилось в трех исследовательских центрах, расположенных в Испании, на протяжении периода с октября 2004 года по апрель 2008 года. Подходящих пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 в группы церебролизина, донепезила или комбинированной терапии церебролизин и донепезилом при помощи компьютеризированной схемы рандомизации, стратифицированной в соответствии исследовательским центром и размером блоков, равным 12. Последовательность рандомизации была скрытой до момента завершения приема данных; маскирование осуществлялось при помощи запечатанных, последовательно пронумерованных идентичных картонных пачек, содержащих маскированный исследуемый препарат. Последовательность рандомизации создавали сотрудники спонсора, не принимающие участия в каких-либо других процедурах, имеющих отношение к исследованию. Исследователи включали подходящих пациентов и распределяли их в порядке возрастания в группы лечения после прохождения квалификации для участия в исследовании. Все пациенты и сотрудники исследовательского центра, включая сотрудников, проводивших процедуру выдачи исследуемого препарата, и сотрудников, оценивающих исход, оставались ослепленными относительно распределения терапии. Ослепление не распространялось только на сотрудника, подготовившего последовательность распределения, а также на контрактную компанию, осуществлявшую упаковку исследуемого препарата; перечисленные лица не имели контактов с сотрудниками исследовательского центра или пациентами. Маскирование препарата для приема внутрь обеспечивалось посредством использования контурных ячейковых упаковок с идентичными таблетками плацебо и донепезила, покрытыми пленочной

оболочкой. В связи с янтарным цветом церебролизина для маскирования препарата для в/в введения использовали флаконы темного стекла и системы для внутривенных инфузий, окрашенные в желтый цвет.

Пациенты группы церебролизина получали церебролизин (EVER Neuro Pharma, Австрия) в дозе 10 мл, один раз в сутки, 5 дней в неделю, на протяжении четырех последовательных недель (1 – 4 недели) с повторением (13 – 16 недели) данного курса лечения после периода без проведения терапии длительностью 8 недель. Церебролизин перед введением разводили в физиологическом растворе до достижения суммарного объема 50 мл, и вводили посредством в/в инфузии на протяжении периода до 15 минут, в одно и то же время каждый день. Инфузионные растворы предоставлялись готовыми для применения; процедуру введения осуществляла медицинская сестра исследовательского центра по месту жительства пациента. Кроме того, эти пациенты получали таблетки плацебо, имитирующие таблетки донепезила в дозах 5 мг (на протяжении 1 – 4 недель) и 10 мг (5 – 28 недель), которые принимали один раз в сутки в вечернее время в течение 28 недель. Пациенты группы донепезила получали донепезил в дозах 5 мг (на протяжении 1 – 4 недель) и 10 мг (5 – 28 недель) (Арисепт, Pfizer, Австрия), один раз в сутки, в течение 28 недель, и 40 инфузий физиологического раствора объемом 50 мл, в соответствии с представленным выше описанием. Пациенты группы комбинированной терапии получали донепезил в дозах 5 мг (на протяжении 1 – 4 недель) и 10 мг (5 – 28 недель), один раз в сутки, в течение 28 недель, и 40 инфузий церебролизина в дозе 10 мл, в соответствии с представленным выше описанием. Первую дозу исследуемого препарата для приема внутрь пациенты принимали в день визита исходной оценки или в течение последующих семи дней. Первую дозу исследуемого препарата для в/в введения пациенты получали в течение 10 дней после визита исходной оценки.

Визиты исследования пациенты совершали при прохождении скрининга, на исходном уровне, а также на 4, 12, 16 и 28 неделях. Скрининговый визит совершался в течение 21 дня до первой инфузии; данный визит включал оценку демографических характеристик, сбор медицинского анамнеза и определение генотипа ApoE. Кроме того, выполняли физикальный осмотр и неврологическое обследование потенциальных участников, а также снятие ЭКГ. Эти исследования повторяли на визите 28 недели. Потенциальным участникам выполняли КТ или МРТ головного мозга, в случае, если эти исследования не проводились в течение последнего года. Основные показатели эффективности оценивали на визите исходной оценки и на всех последующих визитах, а дополнительные показатели – на визите исходной оценки и на неделях 16 и 28. На всех визитах исследования измеряли показатели жизненно важных функций; лабораторные анализы (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, включая определение концентрации гормонов щитовидной железы, фолиевой кислоты, витамина B12, серологическое исследование при скрининге и клинический анализ мочи) проводили на скрининговом визите и на неделях 16 и 28. На исходном уровне и на всех последующих визитах осуществляли мониторинг нежелательных явлений и сопутствующих препаратов, а также контролировали количество исследуемого препарата.

Пациенты

Отбор популяции исследования проводился на основании соответствия критериям включения и исключения, в соответствии с ранее опубликованными данными [12]. Тем не менее, для включения в настоящее исследование требовалось, чтобы оценка по Краткой шкале психического статуса MMSE составляла от 12 до 25 баллов [19]. Кроме того, пациентов исключали из исследования при непереносимости ингибиторов холинэстеразы в анамнезе.

Перед началом процедур скринингового отбора все пациенты и лица, осуществляющие уход, предоставляли письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и нормативными документами Испании и

Европейского союза. Протокол и все поправки к нему были одобрены независимыми этическими комитетами. Комитет по мониторингу данных по безопасности отсутствовал. Данные собирали в клинике Галисии (Испания), а также в двух учреждениях, специализирующихся на когнитивных расстройствах, расположенных в Андалусии (Испания). Участники исследования были отобраны из базы данных исследовательских центров и из новых пациентов, обратившихся в указанные учреждения.

Показатели исходов

Для улучшения качества показателей все исследователи и ответственные сотрудники исследовательского центра прошли обучение стандартизированной оценке показателей эффективности на совещании исследователей; кроме того, они получили соответствующее руководство.

Основные показатели эффективности

Основные показатели исходов включали изменение оценки по подшкале когнитивной функции Диагностической шкалы болезни Альцгеймера+ (ADAS-cog+) [20,21] на 28 неделе относительно исходного уровня, и распределение оценки по Шкале впечатления врача об изменении состояния пациента, основанной на интервью, дополненной данными лица, осуществляющего уход (CIBIC+) [22] на 28 неделе. Обе шкалы являются валидированными инструментами и широко применяются на практике. ADAS-cog+ – это расширенная версия ADAS-cog, состоящая из 14 пунктов, обладающая повышенной чувствительностью для выявления изменений у пациентов, страдающих более легкими формами заболевания.

Дополнительные показатели эффективности

Дополнительные показатели исходов оценивали при помощи Шкалы повседневной активности объединенного исследования БА (ADCS-ADL) [23] и Шкалы психоневрологических нарушений (NPI) [24]. На 16 и 28 неделях определяли изменение оценок по ADCS-ADL и NPI относительно исходного уровня. Кроме того, дополнительные анализы эффективности включали изменение исходной оценки по оригинальной версии ADAS-cog, а также анализ пациентов, ответивших на терапию по шкале ADAS-cog+ (ответившие: улучшение оценки ≥ 4 баллов относительно исходного уровня), по шкале CIBIC+ (ответившие: оценка ≤ 3 ; что соответствует улучшению) и по обоим этим шкалам.

Безопасность

Безопасность оценивали в соответствии с ранее опубликованными данными [12].

Статистические методы

Все анализы данных выполняли в соответствии с предварительно разработанным планом анализа с применением программного обеспечения SAS версии 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Исследование было спланировано для того, чтобы продемонстрировать достоверные различия по каждому из двух основных показателей эффективности. В соответствии с нулевой гипотезой, между тремя группами терапии отсутствуют различия, касающиеся среднего изменения исходной оценки по шкале ADAS-cog+ на 28 неделе и распределения оценки по шкале CIBIC+ на 28 неделе.

На основании ранее проведенных клинических исследований церебролизина в дозе 10 мл и донепезила в дозе 10 мг, с использованием дизайна ANOVA, подходящего для исследования с тремя группами лечения, было установлено, что объем выборки, составляющий около 60 подлежащих оценке пациентов в каждой группе, позволит выявить достоверное различие оценки по шкале ADAS-cog+ на 28 неделе, равное 2 баллам

(SD 3,3) между тремя группами терапии со статистической мощностью >80 % (точная ошибка II рода = 0,86) и уровнем вероятности (ошибка I рода) альфа = 0,05 (двусторонним). Объем выборки, равный 60 пациентам, также сочли достаточным для выявления достоверного межгруппового различия оценки по шкале CIBIC+ на 28 неделе, равного 0,7 (SD 0,8) с уровнем вероятности (ошибка I рода) альфа = 0,05 (двусторонним) и статистической мощностью >80 % (точная ошибка II рода = 0,83).

Анализы эффективности выполняли в двух популяциях пациентов: популяции в зависимости от назначенного лечения (ITT) и популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом (PP). Популяция ITT включает всех рандомизированных пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата, прошедших оценку обоих основных показателей эффективности на исходном уровне и не менее одной оценки указанных показателей после исходного уровня. Популяция PP включает всех рандомизированных пациентов, завершивших исследование, с комплаентностью исследуемому препарату, составлявшей не менее 80 %, без грубых нарушений протокола. Популяция анализа безопасности включает всех рандомизированных пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата.

Основные анализы эффективности проводились с данными популяции ITT; в отношении отсутствующих данных об изменении оценки по шкале ADAS-cog+ по сравнению с исходным уровнем на 28 неделе и оценки по шкале CIBIC+ на 28 неделе использовали стратегию переноса данных последнего наблюдения (LOCF).

Для заявления о положительных результатах данного исследования требовалась статистическая достоверность для обоих основных показателей. Многократная проверка индивидуальных нулевых гипотез, контролирующая общий уровень достоверности альфа = 0,05 выполнялась при помощи процедуры «закрытой проверки» [25,26].

Основной анализ показателя ADAS-cog+ выполняли при помощи метода ковариационного анализа (ANCOVA), в котором изменение оценки по шкале ADAS-cog+ относительно исходного уровня на 28 неделе являлось зависимой переменной, а исходная оценка по шкале ADAS-cog+ – ковариатой. Для проверки нулевой гипотезы «отсутствие эффекта группы» использовали F-критерий. Сравнение между всеми парами средних значений выполняли при помощи 2-выборочного t-критерия.

При проведении основного анализа показателя CIBIC+ сравнивали распределение оценки по данной шкале между тремя группами при помощи критерия χ^2 , предполагающего отсутствие связи между терапией и оценкой по шкале CIBIC+, в целом (т. е. общий критерий) и для каждого парного сравнения.

Для обоих основных анализов такие переменные, как исследовательский центр, возраст, скорость прогрессирования заболевания, статус ApoE и оценку MMSE при скрининге (только для анализа CIBIC+) оценивали как возможные факторы, влияющие на результат. Данную оценку для ADAS-cog+ выполняли при помощи ANCOVAs, а для CIBIC+ – при помощи анализов логистической регрессии.

Частота ответа по ADAS-cog+ и CIBIC+ на 28 неделе анализировалась при помощи метода логистической регрессии с использованием модели, включавшей только терапию. Основной анализ обоих основных показателей повторяли для следующих временных точек: 4 недели, 12 недели и 16 недели. Анализ дополнительных конечных точек – оценка по оригинальной версии ADAS-cog, по шкале ADCS-ADL и NPI – выполнялся таким же образом, как и основной анализ ADAS-cog+.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов, демографические и исходные характеристики

Распределение пациентов на каждой стадии показано на рисунке 1. Из 217 рандомизированных пациентов 200 участников получили одну дозу исследуемого

препарата и составили популяцию анализа безопасности. Из них три пациента не прошли ни одной оценки основных показателей эффективности после исходного уровня; таким образом, критериям включения в популяцию ИТТ соответствовали 197 пациентов. Сто пятьдесят восемь (158) пациентов завершили исследование в соответствии с протоколом и составили популяцию РР. В общей сложности 19 пациентов были классифицированы как нарушившие протокол в связи с отсутствием комплаентности приему исследуемого препарата.

Демографические показатели и характеристики заболевания в группах терапии на исходном уровне существенно не различались (таблица 1). В целом возраст на момент появления симптомов заболевания составлял $71,3 \pm 7,8$ года; средняя продолжительность заболевания – $3,9 \pm 2,3$ года, а скорость прогрессирования заболевания – $4,3 \pm 2,9$ балла по шкале MMSE в год. В целом, оценка по шкале MMSE на исходном уровне составляла $17,5 \pm 4,4$ балла, что соответствует БА средней степени тяжести. Частота носительства аллеля ApoE4 в группах терапии была сопоставимой и в среднем составляла 25,1 %. Результаты анализа ANCOVA не продемонстрировали значимого влияния генотипа ApoE4 на результаты оценки основных показателей. Различий, касающихся применения сопутствующих препаратов, между группами лечения не отмечалось. Сопутствующие препараты применяли 99,5 % пациентов; большинство участников принимали психоаналептики (64,0 %; цитиколин: 28,0 %), психолептики (63,5 %; алпразолам: 24,0 %) и дезагреганты (49,0 %; ацетилсалициловая кислота: 36,5 %).

Эффективность

Основные конечные точки эффективности

Исходные средние значения оценки по шкале ADAS-cog+ в группах терапии были сопоставимы (таблица 1). По сравнению с исходным уровнем к 28 неделе показатели ADAS-cog+ снизились во всех группах терапии, что указывало на улучшение когнитивной функции (среднее значение \pm SD в группе церебролизина: $-1,7 \pm 7,5$; в группе донепезила: $-1,2 \pm 6,1$; в группе комбинированной терапии: $-2,3 \pm 6,0$). Результаты анализа ANCOVA не выявили достоверных различий между группами лечения (таблица 2). Однако во всех временных точках когнитивная функция была лучше после комбинированной терапии, по сравнению монотерапией (рисунок 2А). Этот результат соответствует наблюдавшейся частоте ответа по ADAS-cog+, которая в группе комбинированной терапии составляла 40,3 %, в группе церебролизина – 32,8 %, а в группе донепезила – 28,8 %. Отношения шансов и соответствующие 95 % ДИ и значения p для каждого парного сравнения представлены в таблице 2. Результаты анализа ANCOVA, скорректированные с учетом эксплоративных прогностических факторов, не продемонстрировали достоверного влияния на эффекты терапии.

Тяжесть заболевания на исходном уровне (оценка по шкале CIBIS+) в группах терапии была сопоставимой (таблица 1). Критерий χ^2 , предполагающий отсутствие связи между терапией и оценкой по шкале CIBIS+ на 28 неделе, был статистически недостоверным: $p=0,0686$; рисунок 2В. Однако распределение оценки по шкале CIBIS+ на 28 неделе свидетельствовало о преимуществе церебролизина ($p=0,0320$) и комбинированной терапии $p=0,0682$ над донепезилом. Анализ ответивших на терапию пациентов показал, что у большинства пациентов, получавших церебролизин (64,1 %) или комбинированную терапию (62,7 %), отмечалось улучшение относительно исходного уровня; для сравнения, в группе донепезила доля ответивших на лечение пациентов составляла 37,9 %. Эти результаты соответствуют определенным значениям отношения шансов для улучшения (таблица 2). Анализы логистической регрессии, скорректированные с учетом эксплоративных ковариат, не продемонстрировали достоверного влияния на эффекты терапии.

Комбинированного ответа по показателям ADAS-cog+ и CIBIS+ достигли 31,3 %

пациентов, получавших церебролизин; 21,2 % пациентов, получавших донепезил; и 37,3 % пациентов, получавших оба препарата.

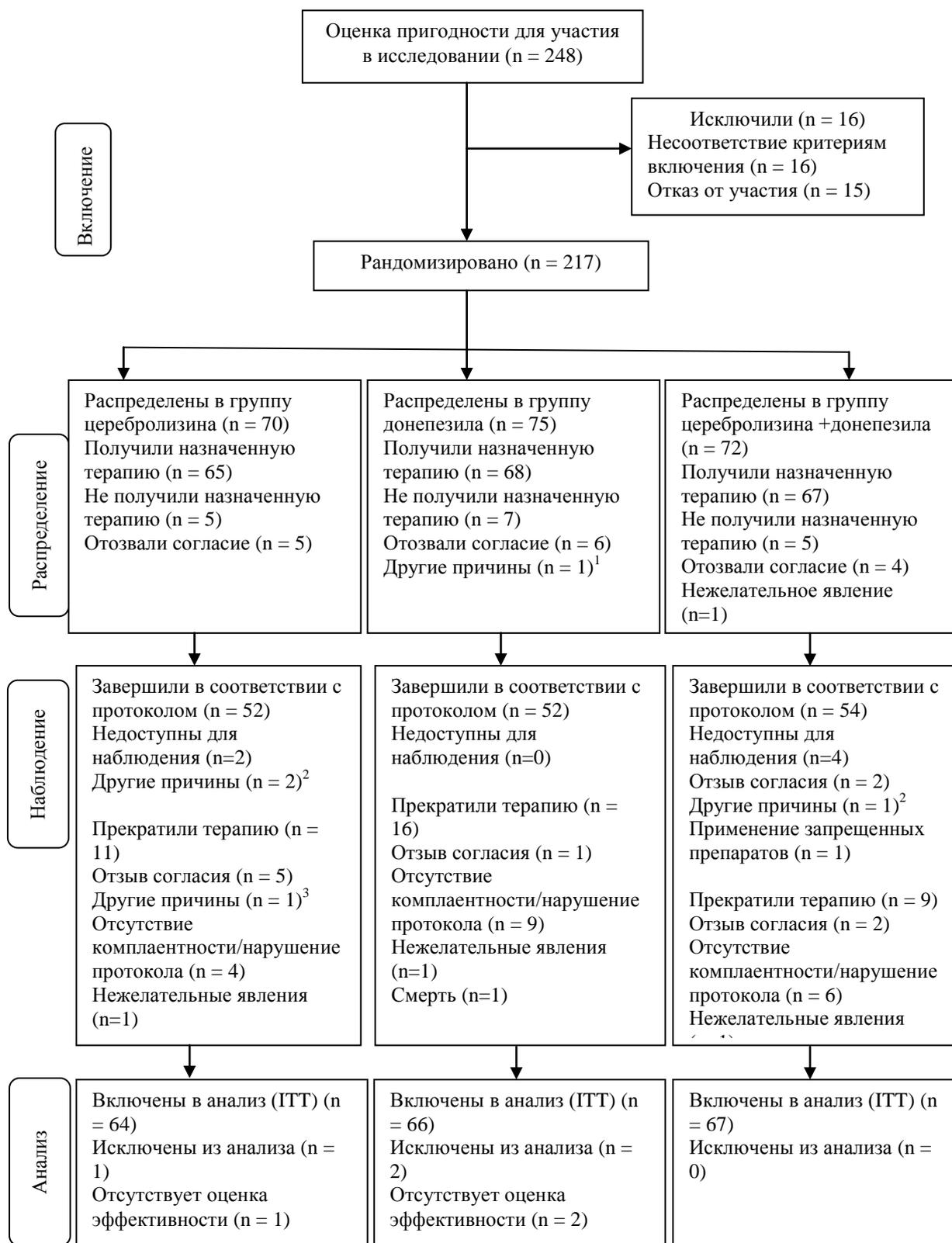


Рисунок 1. Другие причины включают: ¹организационные вопросы с приемом исследуемого препарата; ² изменение места жительства и ³ боязнь получить плацебо.

Таблица 1. Избранные исходные демографические показатели и характеристики заболевания (ИТТ)

Характеристики	Церебролизин n=64	Донепезил n=66	Комбинированная терапия n=67
Женщины, n (%)	45 (70,3)	52 (78,8)	55 (82,1)
Средний возраст	75,1 ± 7,6	76,0 ± 7,7	74,5 ± 8,3
Вероятная БА, n (%)	64 (100,0)	66 (100,0)	67 (100,0)
Средний балл по MMSE ± SD	17,3 ± 4,3	17,4 ± 4,2	17,8 ± 4,6
Средний балл по ADAS-cog ± SD	41,4 ± 15,4	41,8 ± 16,7	41,2 ± 18,1
CIBIS+, n (%)			
Очень легкая степень тяжести заболевания	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Легкая степень тяжести заболевания	17 (26,6)	22 (33,3)	25 (37,3)
Умеренная степень тяжести заболевания	16 (25,0)	12 (18,2)	15 (22,4)
Тяжелая степень заболевания	0 (0,0)	3 (4,5)	3 (4,5)
Средний балл по ADCS-ADL ± SD	47,6 ± 19,4	49,9 ± 20,5	52,2 ± 20,4
Средний балл по NPI ± SD	16,0 ± 13,8	14,3 ± 11,4	11,0 ± 7,7
Частота носительства аллеля ApoE4, n (%)	31 (24,2)	40 (30,3)	28 (20,9)

ИТТ – популяция в зависимости от назначенного лечения; SD – стандартное отклонение; MMSE – Краткая шкала психического статуса; ADAS-cog+ – подшкала оценки когнитивной функции расширенной диагностической шкалы болезни Альцгеймера; CIBIS+ – Шкала впечатления врача о степени тяжести, основанная на интервью, дополненная данными лица, осуществляющего уход; ADCS-ADL – Шкала повседневной активности объединенного исследования БА; NPI – Шкала психоневрологических нарушений.

Таблица 2. Основные и дополнительные конечные точки на 28 неделе (популяция ИТТ, n=197)

Шкала	ADAS-cog+	ADCS-ADL	NPI
Среднее изменение относительно исходного уровня, определенное по методу наименьших квадратов на основании модели ANCOVA ± SE			
Церебролизин, n=64	-1,7 ± 0,8	-0,3 ± 0,8	-2,4 ± 1,3
Донепезил, n=66	-1,3 ± 0,8	-1,4 ± 0,8	-1,8 ± 1,2
Комбинированная терапия, n=67	-2,3 ± 0,8	-0,3 ± 0,8	-0,7 ± 1,2
F-критерий для величины p	0,6348	0,4960	0,6066
Среднее различие изменения относительно исходного уровня, определенное по методу наименьших квадратов на основании модели ANCOVA (95 % ДИ; t-критерий для величины p)			
Церебролизин по сравнению с донепезилом	-0,5 (от -2,7 до 1,8; 0,6962)	-1,1 (от -1,0 до 3,3; 0,2988)	-0,6 (от -4,1 до 2,8; 0,7200)
Церебролизин по сравнению с комбинированной терапией	0,6 (от -1,6 до 2,9; 0,5830)	0,1 (от -2,1 до 2,2; 0,9606)	-1,7 (от -5,2 до 1,7; 0,3248)
Донепезил по сравнению с комбинированной терапией	1,1 (от -1,2 до 3,3; 0,3434)	-1,1 (от -3,2 до 1,0; 0,3149)	-1,1 (от -4,5 до 2,3; 0,5259)

Шкала	ADAS-cog+	CIBIC+
Отношение шансов для доли ответивших на терапию пациентов (95 % ДИ; p по критерию χ^2 Вальда)		
Церебролизин по сравнению с донепезилом	1,2 (от 0,6 до 2,5; 0,6193)	2,9 (от 1,4 до 6,0; 0,0032)
Церебролизин по сравнению с комбинированной терапией	0,7 (от 0,4 до 1,5; 0,3747)	1,1 (от 0,521 до 2,2; 0,8703)
Донепезил по сравнению с комбинированной терапией	0,6 (от 0,3 до 1,2; 0,1644)	0,4 (от 0,180 до 0,7; 0,0046)

ITT – популяция в зависимости от назначенного лечения; ADAS-cog+ – подшкала оценки когнитивной функции расширенной диагностической шкалы болезни Альцгеймера (наихудшая оценка: 85 баллов); ADCS-ADL – Шкала повседневной активности объединенного исследования БА (наилучшая оценка: 78 баллов); NPI – Шкала психоневрологических нарушений (наихудшая оценка: 144 балла); ANCOVA – ковариационный анализ; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал; CIBIC+ – Шкала впечатления врача об изменении состояния пациента, основанная на интервью, дополненная данными лица, осуществляющего уход.

Дополнительные конечные точки эффективности

Результаты оценки по оригинальной версии ADAS-cog (данные не представлены) подтвердили результаты анализа ADAS-cog+, однако среднее изменение относительно исходного уровня, определенное по методу наименьших квадратов, и различия между группами лечения были менее значительными в связи с более низким суммарным баллом. Во всех группах терапии у пациентов наблюдали улучшение в течение времени (среднее значение \pm SD в группе церебролизина составило $-1,1 \pm 6,0$; в группе донепезила: $-0,7 \pm 5,1$; в группе комбинированной терапии: $-1,5 \pm 5,1$); однако с эксплоративной точки зрения различия между группами лечения были недостоверными.

Изменения оценки по шкале ADCS-ADL в течение времени свидетельствовали о небольшом улучшении у пациентов, получавших церебролизин (среднее значение \pm SD: $0,7 \pm 4,8$) или комбинированную терапию (среднее значение \pm SD: $1,3 \pm 5,6$; $p < 0,05$ по сравнению с донепезилом) на 16 неделе; и в конечном итоге на 28 неделе в данных группах оценки были аналогичны определенным на исходном уровне. В группе донепезила, напротив, наблюдали непрерывное ухудшение. В то же время с эксплоративной точки зрения различия между группами лечения были недостоверными (таблица 2).

У пациентов всех групп лечения на 16 неделе наблюдали улучшение оценки по шкале NPI (среднее значение \pm SD в группе церебролизина составило $-3,2 \pm 8,5$; в группе донепезила: $-2,2 \pm 10,9$; в группе комбинированной терапии: $-1,3 \pm 6,6$). В то время как в группах монотерапии данный показатель оставался стабильным до 28 недели, у пациентов группы комбинированной терапии оценка возвратилась практически до исходного уровня. В то же время с эксплоративной точки зрения различия между группами лечения были недостоверными (таблица 2).

Сходные результаты были получены при анализе популяции PP.

Безопасность

В общей сложности нежелательные явления (НЯ), возникшие в ходе терапии, наблюдали у 65,5 % ($n=131$) пациентов (в группе церебролизина: 61,5 %, [$n = 40$]; в группе донепезила: 67,6 %, [$n = 46$]; в группе комбинированной терапии: 67,2 %, [$n = 45$]). В большинстве случаев (97,7 %) степень тяжести НЯ расценивали как легкую или умеренную; во всех группах терапии она была сопоставимой. В группе донепезила отмечалось два случая тяжелых НЯ; один тяжелый случай также наблюдали в группе комбинированной терапии. Всего было зафиксировано четыре серьезных НЯ (СНЯ): по одному в группах церебролизина и комбинированной терапии; оба эти случая расценили как не связанные с применением исследуемого препарата. Два СНЯ возникли в группе

донепезила; один из них классифицировали как возможно связанный с применением исследуемого препарата. Во втором случае, который привел к смерти в результате эмболии легочной артерии, причинную связь с применением исследуемого препарата расценили как маловероятную. В группе комбинированной терапии отмечалась более высокая вероятность возникновения НЯ, классифицируемых как возможно связанные с применением исследуемого препарата (65,7 %, [n = 44]), по сравнению с пациентами групп донепезила (61,8 %, [n = 42]) и церебролизина (56,9 %, [n = 37]). Наиболее частые связанные с терапией НЯ включали агитацию, диспепсию, назофарингит, головокружение и дистимическое расстройство (снижение настроения). В таблице 3 представлены все НЯ, связанные с применением исследуемого препарата, которые отмечались ≥ 5 % пациентов.

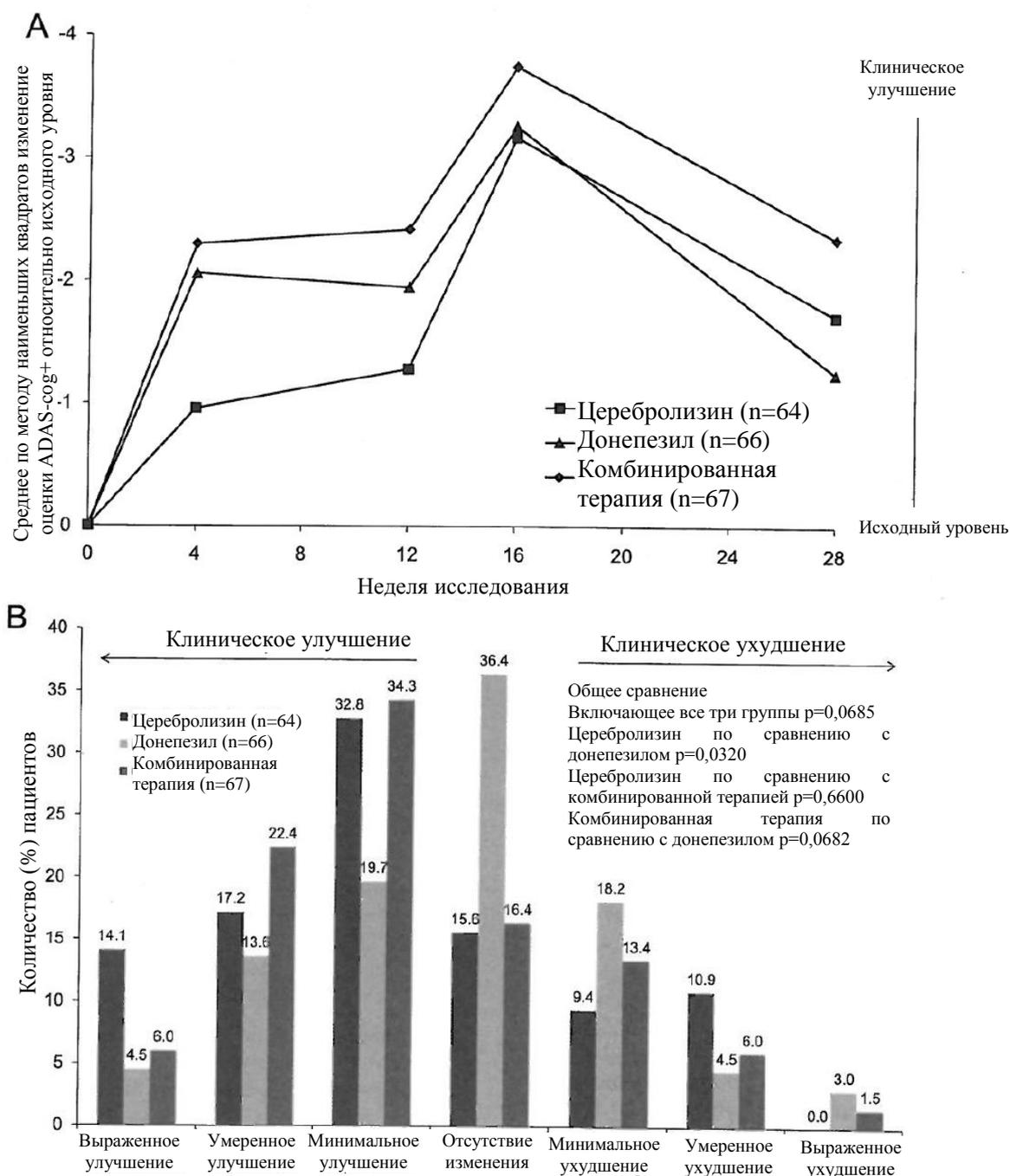


Рисунок 2. (А) Среднее (по методу наименьших квадратов) изменение оценки по подшкале когнитивной функции расширенной Диагностической шкалы болезни

Альцгеймера и (В) оценка по Шкале впечатления врача об изменении состояния пациента, основанная на интервью, дополненная данными лица, осуществляющего уход, на 28 неделе (конечная точка исследования). Популяция ИТТ. Для (В) значения p были получены с использованием логарифмического рангового критерия χ^2 .

Среди пациентов, получавших донепезил, отмечалась более высокая вероятность досрочного прекращения участия в исследовании в связи с развитием НЯ (23 случая у шести пациентов (8,8 %)), по сравнению с группой церебролизина (три явления у одного пациента (1,5 %)) или комбинированной (одно явление у одного пациента (1,5 %)). Наиболее частыми явлениями, приводившими к досрочному прекращению участия в исследовании, были состояние спутанности сознания, астения, гипокинезия, тремор и бессонница. Оценка лабораторных показателей не выявила клинически значимых изменений результатов клинического анализа крови, биохимического анализа крови и клинического анализа мочи, полученных при скрининге, к 28 неделе; существенных различий между группами лечения также не наблюдалось. Кроме того, отсутствовали клинически значимые изменения и межгрупповые различия показателей жизненно важных функций, данных физикального осмотра и неврологического обследования, а также показателей ЭКГ.

Таблица 3. Нежелательные явления, отмечавшиеся у $\geq 5\%$ пациентов и классифицированные как возможно, вероятно или определенно связанные с применением исследуемого препарата (популяция анализа безопасности, $n = 200$)

Нежелательные явления, n (%)	Церебролизин $n=64$	Донепезил $n=66$	Комбинированная терапия $n=67$
Диспепсия	5 (7,7)	7 (10,3)	5 (7,5)
Ажитация	9 (13,8)	3 (4,4)	4 (6,0)
Назофарингит	5 (7,7)	6 (8,8)	4 (6,0)
Головокружение	5 (7,7)	2 (2,9)	7 (10,4)
Дистимическое расстройство	3 (4,6)	4 (5,9)	7 (10,4)
Диарея	2 (3,1)	6 (8,8)	5 (7,5)
Анорексия	5 (7,7)	3 (4,4)	4 (6,0)
Спутанность сознания	5 (7,7)	4 (5,9)	3 (4,5)
Тошнота	1 (1,5)	6 (8,8)	5 (7,5)
Бессонница	5 (7,7)	3 (4,4)	3 (4,5)
Головная боль	4 (6,2)	2 (2,9)	5 (7,5)
Тревога	3 (4,6)	5 (7,4)	3 (4,5)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (3,1)	2 (2,9)	4 (6,0)
Бред	4 (6,2)	0 (0,0)	3 (4,5)
Гипокинезия	4 (6,2)	2 (2,9)	0 (0,0)
Мышечные спазмы	0 (0,0)	2 (2,9)	4 (6,0)
Агрессия	4 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Пациенты учитывались в таблице только один раз. Пациентов, у которых возникало более одного НЯ, учитывали в категории явления, наиболее вероятно связанного с применением исследуемого препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования длительностью 28 недель продемонстрировали аналогичный терапевтический эффект в отношении исследуемых сфер во всех группах терапии. Однако показатели общего исхода указывали на достоверное превосходство церебролизина и комбинированной терапии над донепезилом. Превосходство

церебролизина (в виде монотерапии или комбинированной терапии) над донепезилом подтверждала оценка по шкале CIBIC+ и/или отношение шансов достижения терапевтического ответа по CIBIC+ на 28 неделе (рисунок 2В, таблица 2), что соответствовало результатам по отдельным доменам, продемонстрировавшим более высокие оценки улучшения у пациентов, получавших церебролизин.

Степень улучшения когнитивной функции в результате терапии церебролизином и донепезилом, наблюдавшегося на 28 неделе, соответствовала данным предшествующих исследований. В клинических исследованиях Alvares et al. [12] длительностью 24 недели изменение оценки по шкале ADAS-cog в результате терапии церебролизином в дозе 10 мл составило -1,8 балла. В исследованиях Rogers et al. [27] и Berns et al. [28] в результате терапии донепезилом в дозе 10 мг изменения оценки по шкале ADAS-cog составили -1,0 и -1,4 балла, соответственно. Влияние церебролизина на когнитивную функцию, наблюдавшееся в настоящем исследовании, было сопоставимо с результатами других контролируемых исследований, которые продемонстрировали превосходство терапии церебролизином в дозе 30 мл над плацебо при лечении пациентов с БА легкой и средней степени тяжести [13,15]. В течение первых трех – четырех месяцев исследования у пациентов, получавших донепезил (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии), улучшение было более значительным, по сравнению с монотерапией церебролизином, что согласуется с ожидаемым холинергическим симптоматическим эффектом. Однако у пациентов, получавших церебролизин (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии) не наблюдали стойкого снижения когнитивного улучшения, которое продемонстрировали пациенты, получавшие донепезил через три – четыре месяца терапии. Эти результаты соответствуют нейротрофическому механизму действия, который наблюдали в экспериментальных исследованиях церебролизина [3,4], длительно сохраняющимся эффектам препарата в отношении поведения, арборизации дендритов и синаптогенеза [7,8], а также результатам ранее проведенных исследований, продемонстрировавшим поддержание эффектов церебролизина у пациентов с БА на протяжении нескольких месяцев после прекращения лечения [12,15]. Несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий, комбинированная терапия обеспечивала более высокие оценки улучшения когнитивной функции, по сравнению с монотерапией в исследовании в целом, и позволяла достичь более высокой доли ответивших на терапии по ADAS-cog+, по сравнению с церебролизином и донепезилом, на 7 и 11 процентных точек, соответственно. Эти данные дают основания предполагать, что церебролизин и донепезил оказывают аддитивный эффект на когнитивную функцию.

В результате терапии церебролизином в конце периода активной терапии (16 неделя) наблюдали небольшое улучшение повседневного функционирования, которое затем на 28 неделе вернулось к исходному уровню. Аналогичные результаты были получены в ранее проведенных исследованиях церебролизина, в которых использовали различные шкалы функциональной оценки [12,15]. У пациентов, получавших донепезил, на всем протяжении исследования наблюдали легкое ухудшение, которое было статистически достоверным относительно комбинированной терапии на 16 неделе; на 28 неделе достоверных различий не отмечалось. Другие авторы также описывают небольшое стойкое ухудшение повседневного функционирования у пациентов, получавших терапию донепезилом; однако степень выраженности данного ухудшения на 6 – 12 месяцах была достоверно ниже, чем в группе плацебо [28 – 30].

Оценки по шкале NPI на исходном уровне в группе комбинированной терапии были на 3 – 5 баллов ниже, чем в группах монотерапии, что отчасти может объяснить менее выраженный поведенческий ответ на комбинированную терапию, наблюдавшийся на 28 неделе. Действительно, результаты других исследований продемонстрировали, что донепезил улучшает психоневрологические симптомы, по сравнению с плацебо, у пациентов со значительными поведенческими нарушениями [29,31,32], но не оказывает

подобного эффекта у пациентов с легко выраженными симптомами [30]. Положительные эффекты церебролизина в отношении поведения также были описаны ранее [12,15].

В целом, отмечалась хорошая корреляция между показателями общего клинического впечатления и оценками изменений когнитивной функции, повседневного функционирования и поведения. Доля пациентов, ответивших, согласно CIBIC+, на терапию церебролизином в дозе 10 мл, была сопоставима с аналогичными данными предшествующего исследования [12] и соответствует достоверным эффектам терапии церебролизином в дозе 30 мл в отношении общего исхода, которые наблюдали в ряде других контролируемых исследований [12 – 15]. Доля пациентов, продемонстрировавших положительный ответ на донепезил, в настоящем исследовании выше, по сравнению с данными, опубликованными другими авторами [27]. Однако эти результаты хорошо согласуются с данными ряда исследований донепезила, в которых использовали различные инструменты оценки общего исхода [28,29]. Мы наблюдали такую же долю неэффективности терапии донепезилом (25 %), как в исследовании Rogers [27]. Доля пациентов с комбинированным ответом (продемонстрировавших улучшение общего исхода и когнитивной функции) описательно была выше в группе комбинированной терапии, при сравнении с обеими группами монотерапии. Кроме того, что более важно, в группе церебролизина и донепезила на протяжении периода с 16 по 28 недели наблюдали снижение данной доли с 43,8 до 31,3 % и с 28,8 до 21,2 %, соответственно, в то время как в группе комбинированной терапии данный показатель оставался стабильным (38,8 % по сравнению с 37,3 %). Эти результаты свидетельствуют о возможном долговременном синергическом действии церебролизина и донепезила. Результаты данного исследования, касающиеся безопасности, подтверждают, что три исследованные терапевтические возможности являются безопасными и характеризуются хорошей переносимостью. Доля пациентов, получавших донепезил и досрочно прекративших участие в результате развития НЯ, соответствовала диапазону данного показателя, наблюдавшемуся в предшествующих исследованиях [29,30], и была ниже, чем указанная в опубликованных данных некоторых ранних исследований [27,28]. Также как и в предыдущих исследованиях [12 – 15], доля участников, выбывших в связи с НЯ или по причинам безопасности, среди пациентов, получавших церебролизин, была очень низкой. Симптомы, о которых сообщалось наиболее часто в настоящем исследовании, в высокой степени соответствуют наблюдавшимся в предшествующих исследованиях церебролизина [12,14,15] и донепезила [27-30]. Таким образом, согласно представленным результатам, комбинация церебролизина и донепезила является безопасной терапевтической возможностью лечения БА легкой и средней степени тяжести.

В целом, наши результаты продемонстрировали равноэффективность церебролизина в дозе 10 мл и донепезила в дозе 10 мг и указывают на целесообразность изучения потенциального длительного положительного эффекта комбинированной терапии обоими препаратами у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, который не достиг уровня статистической достоверности за период времени в настоящем исследовании. Поскольку церебролизин защищает холинергические нейроны области перегородки от дегенерации [3], холинотрофический механизм мог внести вклад в развитие клинических эффектов препарата и в его предполагаемый синергизм с донепезилом. В этом случае кратковременный эффект «потолка» мог бы объяснить отсутствие достоверных эффектов комбинированной терапии в исследовании длительностью 7 месяцев. Вероятно, основные положительные эффекты, ожидаемые в результате нейротрофической терапии церебролизином, были бы способны продлить холинергическую реакцию на более длительный период времени и/или замедлить прогрессирование заболевания. В соответствии с данным трофическим механизмом, Tuszynski et al. [33] продемонстрировали улучшение когнитивной функции и замедление прогрессирования БА у пациентов с имплантатами, содержащими NGF, в базальных отделах переднего мозга. Результаты еще одного недавно проведенного исследования,

продемонстрировавшего повышение концентрации IGF-1 в плазме крови и его корреляцию с улучшением поведения, уменьшением выраженности дезадаптации и улучшением общих исходов у пациентов с поздним началом БА, получавших церебролизин [5], поддерживают представление о вовлечении нейротрофически опосредованных процессов в клиническую активность церебролизина. В соответствии с этими результатами, недавно мы выявили достоверное повышение концентрации нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у пациентов с БА, получавших терапию церебролизинем или комбинированную терапию, в то время как у участников, получавших монотерапию донепезилом, подобных изменений не отмечалось (Alvarez et al., неопубликованные данные). Тем не менее, результаты настоящего клинического исследования не позволяют подтвердить предполагаемое синергетическое холинотрофическое действие церебролизина и полностью исключить возможность симптоматического характера его эффектов. Несмотря на то, что небольшое количество пациентов в группах терапии ограничивает интерпретацию результатов и, вероятно, общего результата с точки зрения предполагаемого положительного эффекта комбинированного применения церебролизина и донепезила при БА, отсутствие достоверных различий между видами терапии не подтверждает наличие кратковременного синергизма между данными препаратами. Таким образом, предполагаемые долгосрочные синергетические эффекты комбинированного лечения необходимо продемонстрировать в подтверждающем исследовании, лишенном данных ограничений объема выборки и длительности терапии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим фонд EuroEspes и Inma Cuesta за поддержку при проведении клинического исследования.

Статистический анализ выполняла компания Acromion GmbH, Frechen, Германия.

СПОНСОРСТВО

Спонсором настоящего исследования является компания EVER Neuro Pharma GmbH (ранее зарегистрированная как EBEWE Neuro Pharma GmbH), которая выступала как поручитель исследования и имела полный доступ к данным. Спонсор принимал участие в разработке дизайна исследования, сборе и интерпретации данных, в написании отчета и принятии решения о подаче статьи для публикации.

ИНФОРМАЦИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

W. Vaurecht является сотрудником компании Acromion GmbH.

E. Doppler является сотрудником компании EBEWE Neuro Pharma GmbH.

H Moessler является сотрудником компании EBEWE Neuro Pharma GmbH.

Центр биомедицинских исследований EuroEspes получил грант для проведения других исследовательских проектов от компании EBEWE Neuro Pharma GmbH.

A. Alvarez являлся ведущим исследователем других исследовательских проектов, спонсируемых компанией EBEWE Neuro Pharma GmbH и представителем EBEWE Neuro Pharma GmbH на симпозиумах.

Другие авторы (MA, CL, CS, MG-F, VC, MV, EG) не получали от компании EBEWE Neuro Pharma GmbH финансовой поддержки за иную деятельность, не связанную непосредственным образом с проведением и публикацией научных исследований.

Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov под номером NCT00911807.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Farlow MR, Curamings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. Am J Med 120: 388-397 (2007).

- [2] Cortes F, Portet F, Touchon J, Vellas B. Six and 18-month changes in mild to moderate Alzheimer's patients treated with acetylcholinesterase inhibitors: what can we learn for clinical outcomes of therapeutic trials? *J Nutr Health Aging* 11: 330-337 (2007).
- [3] Akai F, Hiruma S, Sato T, Iwamoto N, Fujimoto M, Ioku M, *et al.* Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol Histopathol* 7: 213-221 (1992).
- [4] Satou T, Itoh T, Fujimoto M, Hashimoto S. Neurotrophic-like effects of FPF-1070 on cultured neurons from chick embryonic dorsal root ganglia. *Jpn Pharmacol Ther* 22: 205-212 (1994).
- [5] Alvarez XA, Sampedro C, Cacabelos R, Linares C, Aleixandre M, Garcia-Fantini M, *et al.* Reduced TNF-alpha and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 867-872 (2009).
- [6] Alvarez XA, Lombardi V, Fernández-Novoa L, Garcia M, Sanpedro C, Cagiao A, *et al.* Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm* 59: 281-292 (2000).
- [7] Masliah E, Armasolo F, Veinbergs I, Mallory M, Samuel W. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. *Pharmacol Biochem Behav* 62: 239-245 (1999).
- [8] Reinprecht I, Gschanes A, Windisch M, Fachbach G. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 24-month-old rats. *Histochem J* 31: 395-401 (1999).
- [9] Rockenstein E, Torrance M, Mante M, Adame A, Paulino A, Rose JB, *et al.* Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid precursor protein maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 83: 1252-1261 (2006).
- [10] Chen H, Tung YC, Li B, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging* 28: 1148-1162 (2007).
- [11] Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, Moessler H, Masliah E. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 113: 265-275 (2007).
- [12] Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sanpedro C, Varela M, *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 Neurology* 13:46-54 (2006).
- [13] Bae CY, Cho CY, Cho K, Hoon Oh B, Choi KG, Lee HS, *et al.* A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 48: 1566-1571 (2000).
- [14] Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm* 109: 1089-1104(2002).
- [15] Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J, *et al.* A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 16: 253-263 (2001).
- [16] Ginsberg SD, Wu J, Counts SE, Mufson EJ. Down regulation of trk but not p75NTR gene expression in single cholinergic basal forebrain neurons mark the progression of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 97:475-487 (2006).
- [17] Mufson EJ, Counts SE, Fahnstock M, Ginsberg SD. Cholinergic molecular substrates of mild cognitive impairment in the elderly. *Curr Alzheimer Res* 4: 340-350 (2007).
- [18] Fumagalli F, Racagni G, Riva MA. The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? *Pharmacogenomics J* 6: 8-15 (2006).
- [19] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *J Psychiatr Res* 12: 189-198 (1975).
- [20] Rosen W, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141: 1356-1364 (1984).

- [21] Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M, *et al.* Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antedementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope: The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11: S13-21 (1997).
- [22] Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology* 44:2315-2321 (1994).
- [23] Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, *et al.* An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11: S33-39 (1997).
- [24] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44: 2308-2314(1994).
- [25] Bauer P. Multiple Testing in Clinical Trials. *Stat Med* 10: 871-89; discussion 889-890 (1991).
- [26] Chi GYH. Multiple Testings: Multiple Comparisons and Multiple Endpoints. *Drug Inf J* 32: 1347S-1362S (1998).
- [27] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 50: 136-145 (1998).
- [28] Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, *et al.* The effects of Donepezil in Alzheimer's disease-results from a Multinational Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 237-244 (1999).
- [29] Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, *et al.* A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 57: 481-488 (2001).
- [30] Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, *et al.* A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 57: 489-495 (2001).
- [31] Cummings JL, McRae T, Zhang R, Donepezil-Sertraline Study Group. Effects of Donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 14: 605-612 (2006).
- [32] Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Ames D, Subbiah P, *et al.* Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 14: 389-404(2002).
- [33] Tuszynski MH, Thai L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, *et al.* A phase 1 clinical trial of nerve growth factor therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 11: 551-555 (2005).

Получено: 27 июля 2010 года Пересмотрено: 10 апреля 2011 года Принято: 16 апреля 2011 года