

## Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1

Гаврилова С.И., Сафарова Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

### Резюме

**Обоснование:** болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейрокогнитивным расстройством и глобальной проблемой здравоохранения. Общая заболеваемость БА резко возрастает, через два десятилетия удвоится и достигнет 100 млн случаев во всем мире. Поэтому разработка модифицирующей болезнь терапии, способной задержать или даже предотвратить начало и прогрессирование БА, стала мировым приоритетом. **Цель:** представить обзор отечественных и зарубежных современных исследований, освещающих вопросы патогенеза БА и модифицирующей болезнь терапии. **Материал и методы:** по ключевым словам «болезнь Альцгеймера, поздний возраст, легкие когнитивные нарушения, депрессия, терапия, церебролизин, эффективность» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE, PUBMED за период 1980–2020 гг. **Результаты и выводы:** поскольку патофизиология БА многофакторна, неудивительно, что все попытки изменить течение заболевания с помощью препаратов, направленных на единую терапевтическую цель, оказались безуспешными. Таким образом, комбинированная мультимодальная терапия с использованием нескольких препаратов с единым механизмом действия или многоцелевых препаратов представляется наиболее перспективной стратегией как для эффективной терапии БА, так и для ее профилактики. Церебролизин, действуя как мультимодальный пептидергический препарат с доказанным нейротрофическим действием, оказывает не только немедленное терапевтическое воздействие на БА, что может отражать его потенциальную пользу для модификации течения заболевания. Многочисленные клинические испытания показали, что церебролизин безопасен и эффективен при лечении БА, а также может усиливать и продлевать эффективность холинергических препаратов, особенно у пациентов с БА средней степени тяжести. В настоящем обзоре мы обобщаем достижения в изучении терапевтической значимости препарата и его влияния на патогенез течения БА, уделяя особое внимание механизмам нейротрофического действия. В обзоре представлены результаты как доклинических, так и клинических исследований церебролизина при лечении БА и додементных когнитивных расстройств, а также поздних депрессий.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; поздний возраст; амнестический тип синдрома мягкого когнитивного снижения; депрессия; терапия; церебролизин.

**Для цитирования:** Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1. *Психиатрия*. 2021;19(2):87–103. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103>

Конфликт интересов отсутствует

## Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 1

Gavrilova S.I., Safarova T.P.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation

REVIEW

### Summary

**Background:** Alzheimer's disease (AD) is the most common neurocognitive disorder and a global health problem. The prevalence of AD is increasing dramatically, and will double in two decades to reach 100 million cases worldwide. Therefore, the development of disease-modifying therapies that can delay or even prevent the onset and progression of AD has become a global priority. **Objective:** to present a review of domestic and foreign modern studies covering the pathogenesis of AD and disease-modifying therapy. **Material and methods:** the keywords "Alzheimer's disease, late age, mild cognitive impairment, depression, therapy, cerebrolysin, effectiveness" were used to search for scientific articles in MEDLINE and PUBMED databases for the period 1980–2020. **Results and conclusions:** since the pathophysiology of AD is multifactorial, it is not surprising that all attempts to change the course of the disease with drugs aimed at a single therapeutic goal were unsuccessful. Thus, combined multimodal therapy using several drugs with a single mechanism of action or multi-purpose drugs seems to be the most promising strategy for both effective therapy of AD and its prevention. Cerebrolysin, acting as a multimodal peptidergic drug with a proven neurotrophic

effect, has not only an immediate therapeutic effect on AD, which may reflect its potential benefit for modifying the course of the disease. Numerous clinical trials have shown that cerebrolysin is safe and effective in the treatment of AD, and can also enhance and prolong the effectiveness of cholinergic drugs, especially in patients with moderate AD. In this review, we summarize the achievements in the study of the therapeutic significance of the drug and its effect on the pathogenesis of AD, paying special attention to the mechanisms of neurotrophic action. The review presents the results of both preclinical and clinical studies of cerebrolysin in the treatment of AD and pre-dementia cognitive disorders, as well as late depression.

**Keywords:** Alzheimer's disease; late age; amnesic type of mild cognitive decline syndrome; depression; therapy; cerebrolysin.

**For citation:** Gavrilova S.I., Safarova T.P. Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):87–103. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103>

*There is no conflict of interest*

## ВВЕДЕНИЕ

В ближайшие десятилетия наибольший рост показателей болезненности деменцией ожидается в так называемых странах с низким и средним доходом, к числу которых принадлежит и Россия. Прогнозируется, что доля больных деменцией в этих странах вырастет с 58 до 71% от общей мировой популяции больных, страдающих слабоумием, что будет сопровождаться непредвиденно большим ростом экономических потерь и может привести к кризису национальных систем здравоохранения в указанных странах. Одной из главных причин тяжелой инвалидизации пожилых людей является деменция, обусловленная болезнью Альцгеймера (БА).

Болезнь Альцгеймера признается мировым научным сообществом главной причиной слабоумия в неуклонно «стареющем» мире [1]. Подводя итоги трех десятилетий нейробиологических и нейрофармакологических исследований, следует признать, что несомненные достижения в изучении ее нейробиологических основ и патогенетических механизмов так и не привели к определению ни причины болезни (исключение составляет очень небольшая доля так называемых семейных форм БА), ни реальных терапевтических мишеней в ее лечении [2–7]. Несмотря на огромные усилия мирового научного и медицинского сообщества, до сих пор не удалось разработать методы лечения, способные не только уменьшить тяжесть клинических проявлений БА на ограниченный отрезок времени, но и достоверно модифицировать, а тем более останавливать ее прогрессирование.

Одобренные регуляторными органами и вошедшие в международные стандарты лечения БА ингибиторы ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) и мемантин оказывают не более чем умеренный и ограниченный во времени симптоматический эффект. В фокусе современных исследований находятся разного рода стабилизационные исследования, направленные на замедление прогрессирования болезни [8]. В качестве возможных терапевтических средств борьбы с БА изучались антиоксиданты, противовоспалительные препараты, статины и др. [9]. Многочисленные клинические исследования, направленные на коррекцию аномального амилоидогенеза — патогенетического процесса, считавшегося до настоящего времени инициальным патогенетическим событием при БА [10], — также не дали однозначного

позитивного результата [6, 11]. В связи с этим появилась необходимость как можно быстрее рассмотреть направления научных разработок в поиске принципиально новых мишеней терапевтического воздействия в лечении и профилактике БА [3, 7, 12].

## НЕЙРОТРОФИНЫ

В последние десятилетия получены доказательства вовлечения в патогенез БА и других нейродегенеративных заболеваний множественных патофизиологических процессов, в том числе участия нейротрофических ростовых факторов (НРФ). НРФ относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом мозге НРФ защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений. Существующие данные свидетельствуют о важной роли НРФ и в генезе нейродегенеративных процессов, патогенетические механизмы которых соответствуют представлениям о нейроапоптозе, т.е. программируемой гибели нервных клеток. В «нормальных» клетках механизмы апоптоза находятся под регулируемым генетическим контролем, поскольку такая «уборка» клеток необходима с биологической точки зрения, в частности, для обеспечения процесса тканевой трансформации в эмбриогенезе.

Биохимические процессы, запускающие апоптоз при развитии БА, по-видимому, могут быть весьма разнообразными, хотя они до сих пор не вполне определены. К таким «пусковым» факторам апоптоза, в частности, относятся избыток внутриклеточного кальция, глутамат, цитокины. Также допускают возможность прямого негативного воздействия на геном клетки (например, вирусами) или его повреждения вследствие ишемии либо токсического воздействия. Полагают, что НРФ могут вносить свой как негативный, так и позитивный вклад в этот процесс. Некоторые из них, а именно трансформирующий ростовой фактор (TGF) и некротический опухолевый фактор (TNF), играют роль индукторов апоптоза, а фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), инсулиноподобные факторы (IGF) и ростовой фактор фибробластов (FGF), наоборот, препятствуют его развитию [13].

Нейротрофин NGF безусловно необходим для выживания и поддержания функционирования

холинергических нейронов в ядрах основания мозга и их проекций в гиппокамп и те корковые зоны, которые подвергаются дегенерации при развитии БА, а также для поддержания нейропластичности в этих структурах мозга [14–16]. NGF продуцируется посредством энзиматического расщепления его предшественника — белка proNGF. Но proNGF может продуцировать как клеточную смерть, связываясь с комплексом нейротрофического рецептора и сортилина (p75NTR/sortilin complex), тем самым активируя проапоптотический (JNK) путь превращения, так и улучшать нейрональное выживание посредством индуцирования ядерного фактора каппа-B (NF-κB) через рецептор p75NTR [14, 17, 18].

Изменения в системе нейротрофина NGF при прогрессировании БА указывают на сдвиг в передаче сигнала в сторону proNGF/p75NTR нейродегенеративного пути, что приводит к уменьшению нейротрофической поддержки и нейропластичности и прогрессированию альцгеймеровской патологии [17, 19, 20].

Обнаружено, что по мере развития БА наблюдается снижение уровня NGF, а также BDNF в уцелевших нейронах гиппокампа и ряде отделов неокортекса, наряду с уменьшением рецепторов нейротрофинов в коре и базальных ядрах [21]. Иммунохимические данные о распределении BDNF в структурах головного мозга (на постмортальном материале пациентов с БА) говорят о предпочтительной локализации BDNF в нейронах (в телах клеток, аксонах и дендритах) гиппокампа, перегородки, миндалевидного ядра, а также черной субстанции. Напротив, в холинергических нейронах базальных ядер мозга иммунореактивность BDNF не выявлена. По данным M.G. Mureg и соавт. [22], в мозге больных, умерших от БА, BDNF обнаружен также в сенильных бляшках и пирамидных нейронах коры, содержащих нейрофибрилярные клубочки. В ряде систематических обзоров подтверждено снижение уровня BDNF в сыворотке крови пациентов с БА. Полагают, что BDNF может быть причастен к нейродегенерации при БА в качестве патогенетического или компенсаторного фактора. Установлено, что повышенный уровень сывороточного BDNF уменьшает риск развития деменции и БА [23], а повышенный уровень proBDNF коррелирует с более высоким уровнем фосфотау в гиппокампе больных БА [24]. Низкий уровень BDNF в сыворотке крови ассоциирован с когнитивным снижением и частотой мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) и предсказывает переход MCI в деменцию при БА [25]. На основании указанных данных было сделано предположение, что терапевтические вмешательства, направленные на усиление BDNF сигналинга в сыворотке крови пациентов с БА или уменьшение дисбаланса между соотношением proBDNF/BDNF, могут модифицировать прогрессирование нейродегенерации и предотвращать БА [26]. Введение BDNF посредством прямой доставки в мозг через стволовые клетки и вирусные векторы на трансгенных моделях БА уменьшало нейродегенерацию и когнитивный дефицит

в эксперименте на животных [27]. Более того, все, что способствует увеличению экспрессии BDNF в мозге (стиль жизни: физическая активность, ограничение питания, некоторые продукты, социальное взаимодействие), может повышать нейрональную устойчивость и отсрочивать начало БА и ее прогрессирование [28–31].

Исследовалась также роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF) [32]. У пациентов, умерших от БА, обнаружено наличие VEGF и FGF в структурах хориоидного сплетения, а также повышение плотности рецепторов FGF. Присутствие этих рецепторов в хориоидном сплетении и паутинной сети ворсинок и одновременное наличие в них амилоидного белка позволило авторам предположительно связать их с наружной гидроцефалией, характерной для БА.

В 1986 г. появились первые сообщения о том, что введение растворимого NGF-белка непосредственно в мозг (интравентрикулярно) может предотвращать вызванную каким-либо повреждением дегенерацию холинергических нейронов [33–35]. Позднее несколько независимых исследовательских групп установили, что интрацеребральное введение мышинового NGF кроликам делает обратимой возрастную атрофию холинергических нейронов в ядрах основания мозга, а также снижение памяти на выполнение пространственных тестов [36]. Аналогичная защитная роль холинергических нейронов была продемонстрирована в 1990 г. путем введения в мозг кроликов, а в 1991 г. — в мозг приматов рекомбинантного человеческого NGF [37]. Эти данные послужили основанием для предположения о том, что введением NGF непосредственно в мозг можно предотвратить обусловленную каким-либо повреждением или спонтанную (возрастную) дегенерацию холинергических нейронов и тем самым предупредить вызванную упомянутыми причинами утрату памяти у экспериментальных животных. Кроме того, в эксперименте удалось показать, что интрацеребральное введение NGF существенно усиливает активность АХ-трансферазы и повышает уровень АХ в мозге, а также предотвращает ретроградную дегенерацию холинергических нейронов, вызванную повреждением аксонов холинергических нейронов [38, 39].

На основании этих данных введение NGF было признано перспективной стратегией терапии БА, способствующей, с одной стороны, сохранению подвергающихся дегенерации холинергических нейронов, а с другой — усилению функции еще сохранных нейронов. Однако преклинические исследования безопасности такой стратегии показали, что интрацеребровентрикулярные инфузии NGF связаны с четырьмя различными опасностями: 1) с потерей массы тела, обусловленной нарушением глотания; 2) с разрастанием аксонов вокруг сосудистого русла; 3) с миграцией шванновских клеток из периферической в центральную нервную систему, приводящей к увеличению мозжечка и ствола мозга. Хотя эти побочные явления

спонтанно регрессировали после прекращения введения NGF, однако они были признаны весьма серьезными осложнениями терапии. Тем не менее трем шведским пациентам с БА было выполнено интрацеребровентрикулярное введение NGF [40]. Однако у всех трех больных развился болевой синдром и выраженная потеря массы тела, из-за чего терапию пришлось прервать. Поскольку из-за большой величины молекул NGF не может проникать через гематоэнцефалический барьер и соответственно не может вводиться парентерально, а интрацеребровентрикулярное его введение связано с серьезными побочными эффектами, этот вид терапии был признан неприемлемым для клинической практики. Тем не менее значимость упомянутых экспериментальных исследований велика, поскольку они впервые позволили опровергнуть устоявшуюся догму, утверждавшую, что человеческие нейроны не могут регенерировать. Однако доставка к нейрональным структурам больших белковых молекул нейротрофических факторов все еще остается трудно преодолимым с терапевтической точки зрения препятствием.

### МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Открытие нейротрофических эффектов у церебролизина (ЦРЛ), препарата, который уже около 30 лет применялся в клинике в основном для лечения церебрально-сосудистой патологии, вновь привлекло внимание к нему. ЦРЛ представляет собой комплекс аминокислот (аланин, аргинин, аспартат, лейцин, лизин, метионин и др.) и низкомолекулярных пептидов, естественно сбалансированных в соотношении 15 и 85%. Его получают из мозга свиньи путем стандартизованного ферментативного гидролиза. 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина, постоянный количественный и качественный состав которого был подтвержден процедурами тщательного контроля качества, включая аминокислотный анализ и HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) пептидный маппинг. Поскольку препарат содержит только низкомолекулярные олигопептиды (молекулярный вес до 10 тыс. дальтон), он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер в условиях парентерального (внутривенного) введения [41].

ЦРЛ воспроизводит эффекты NGF и обнаруживает нейротрофическую активность, аналогичную NGF на дорсальных ганглиях покрывки [42]. По данным S. Akai и соавт. [43], периферическое введение ЦРЛ сохраняет холинергические нейроны на модели экспериментального пересечения *fimbria fornix*, что доказывает возможность малых молекул препарата проникать через гематоэнцефалический барьер в фармакологически значимом количестве. К настоящему времени в многочисленных экспериментальных исследованиях было установлено, что ЦРЛ обладает мультимодальным, органоспецифическим действием на головной мозг. Он регулирует мозговой метаболизм, обладает

нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью NGF [44]. ЦРЛ повышает сниженный при БА уровень экспрессии транспортера глюкозы-1 (гена GLUT-1), что приводит к увеличению скорости синтеза соответствующего белка. Поскольку последний выполняет функции транспортера глюкозы в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, введение ЦРЛ способствует, в свою очередь, улучшению церебрального метаболизма глюкозы [45, 46]. По данным ПЭТ при БА скорость метаболизма глюкозы значительно снижается, особенно в лобно-височно-теменных областях коры, и это снижение коррелирует со степенью тяжести синдрома деменции. Таким образом, указанный механизм фармакологического действия ЦРЛ имеет патогенетическую значимость при лечении БА.

У ЦРЛ также обнаружена способность редуцировать образование амилоидогенного пептида (A $\beta$ 1-42) на трансгенных животных моделях БА [47-49]. Этот эффект прямо коррелирует с процессом образования новых синаптических контактов в головном мозге экспериментальных животных и с улучшением у них нарушенной памяти и способности к обучению.

Описаны нейроиммунологические эффекты церебролизина на животных моделях дегенерации гиппокампа, вызванных  $\beta$ -амилоидом [50].

Установлено, кроме того, что ЦРЛ препятствует патологической активации клеток микроглии, которая характерна для БА, и тем самым затрудняет высвобождение этими клетками воспалительных цитокинов [51]. Ранее было обнаружено, что активация микроглии возникает уже на начальных стадиях БА в ответ на отложение цитотоксического  $\beta$ -амилоида. Высвобождающиеся при этом цитокины, в свою очередь, усиливают воспалительную реакцию микроглии, что еще больше стимулирует продукцию  $\beta$ -амилоида [51]. Таким образом, активирование микроглии и цитокинов представляет собой важную часть процесса нейродегенерации, что и делает этот патогенетический механизм одной из важных мишеней фармакотерапии БА.

С помощью различных экспериментальных моделей было установлено, что введение ЦРЛ приводит к увеличению в коре головного мозга числа стволовых клеток — предшественников нейронов, большинство из которых позднее дифференцируется в новые нейроны [52]. Доказано, что ЦРЛ повышает жизнеспособность нейронов и тормозит процесс нейроапоптоза, в частности, провоцируемого различными стрессорными факторами [53]. Это установлено в экспериментах на культуре корковых нейронов эмбрионов цыплят, которая выращивалась в условиях депривации нейротрофических факторов. Как известно, в процессе эмбриогенеза нервные клетки, не установившие контактов со своими мишенями, подвергаются гибели по механизму апоптоза. Этот же процесс преждевременно развивающегося или вызванного экзогенными факторами (ишемия, гипоксия, окислительный стресс, интоксикация) апоптоза имеет место и при БА. В то же время удалось доказать,

что в условиях апоптотического процесса, развивающегося, например, под воздействием ишемических эксайтотоксических или свободнорадикальных факторов, ЦРЛ способствует выживанию нейронов [54–55].

Антиамилоидный эффект ЦРЛ был подтвержден в эксперименте на трансгенных моделях БА [48–55]. Кроме того, на различных экспериментальных моделях были получены доказательства того, что препарат предотвращает утрату белка, ассоциированного с микротрубочками (MAP2) и составляющего основу цитоскелета нейронов [56]. Утрата MAP2 является маркером ранней стадии повреждения нейронов. ЦРЛ, ингибируя действие кальцийзависимых внутриклеточных протеаз, таких как кальпаин, тем самым препятствует процессу распада MAP2 и деградации цитоскелета нейронов. Таким образом, спектр фармакологической активности препарата в значительной мере совпадает с характеристиками НРФ, способы доставки которого до сих пор еще не вышли за пределы стадии экспериментальных исследований.

ЦРЛ обладает и другим преимуществом перед НРФ. Как уже отмечалось ранее, БА представляет собой нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся повреждением не только холинергических, но и других типов нейронов, обладающих разными нейротрансмиттерными фенотипами, что приводит, соответственно, к множественному нарушению функций различных нейротрансмиттерных систем. Поскольку естественные НТФ обладают, как правило, специфическим действием на строго определенную популяцию нейронов, то при БА, очевидно, необходимо применять своего рода смесь различных нейротрофических субстанций. В то же время ЦРЛ — это своеобразный «терапевтический коктейль», в который входят различные биологически активные олигопептиды. Их взаимодействие сопровождается широким спектром нейротрофической активности. Чрезвычайно важна не только широта спектра механизмов терапевтического действия ЦРЛ, но и его доказанная многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями безопасность при клиническом применении. Показано, что ЦРЛ не обладает антигенными свойствами и практически не вызывает аллергических реакций, не проявляет мутагенного эффекта и не оказывает тератогенного действия [57].

### ПРИМЕНЕНИЕ ЦРЛ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Первые публикации, освещавшие результаты лечения ЦРЛ больных с деменцией альцгеймеровского типа, появились в конце 80-х — начале 90-х гг. прошлого столетия, хотя первый опыт клинического применения церебролизина по другим показаниям относится к значительно более раннему периоду. О позитивных результатах лечения церебролизинем пациентов с сосудистой деменцией сообщали Н.Н. Верещагин и соавт. [58]. Возможности нейропротективного действия церебролизина впервые были показаны в работе Н. Hetzel,

Е. Niedermeyer [59], в которой авторы анализировали опыт успешного выведения больных из гипогликемической комы с использованием церебролизина. После того как удалось получить экспериментальные доказательства нейротрофического действия церебролизина, в клинических условиях были выполнены многочисленные испытания его при лечении БА.

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено Е. Ruther и соавт. [60]. В нем участвовали 120 пациентов с сенильным типом БА с легкой или умеренно выраженной деменцией. Результаты исследования показали, что больные, получившие 20 в/в инфузий церебролизина (по 30,0 мл в 100 мл физраствора), продемонстрировали статистически высокозначимое улучшение клинической симптоматики, когнитивных возможностей и активности в повседневной жизни по сравнению с аналогичной по составу группой больных, получавших плацебо. Было показано, что на лечение ЦРЛ положительно реагировали 63% больных. Через 6 месяцев после окончания клинического испытания повторили клиническое обследование 101 из 120 пролеченных ЦРЛ больных. Катамнестическая оценка обнаружила, что почти 32,4% пациентов, получавших ранее ЦРЛ, сохранили улучшение когнитивных функций, достигнутое в результате терапии. У 49% пролеченных больных при катамнестической оценке выявлено ухудшение по сравнению с оценкой к окончанию терапии, однако ни у одного из них не было ухудшения по сравнению с днем начала терапии. Поэтому исследователи пришли к выводу, что лечение церебролизинем может замедлять или даже приостанавливать прогрессирование нейродегенеративного процесса у пациентов с БА на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции.

Позднее в крупномасштабном открытом клиническом исследовании, в котором приняли участие 645 больных с деменцией, эти результаты были подтверждены [61]. Результаты небольшого пилотного исследования, выполненного тогда же в России [62], полностью соответствовали выводу предшествовавших исследований о клинической эффективности ЦРЛ при лечении БА.

Результаты более поздних двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний ЦРЛ, которые выполнялись в полном соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к клиническому изучению лекарственных средств, предназначенных для лечения БА, предоставили новые доказательства эффективности терапии церебролизинем при этом заболевании.

В этой связи особый интерес представляют данные многоцентрового исследования, выполненного в 1999 г. в Канаде [57]. Оно проводилось как двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в соответствии с правилами GCP. В исследование были включены 192 больных с диагнозом БА (в соответствии с критериями NINCDS/ADRDA) с легкой или умеренно выраженной тяжестью деменции и оценкой по шкале

MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) [63] в диапазоне от 10 до 26 баллов. Все больные получили по 20 в/в инфузий в течение четырех недель. Больные одной группы получали по 30 мл церебролизина в 100 мл физраствора, а пациенты другой группы — по 130 мл физраствора. Оценка в ходе исследования проводилась четыре раза: до начала исследования, сразу после окончания терапии и затем через 3 и 6 месяцев. В этом исследовании было подтверждено (по результатам катamnестических оценок), что ЦРЛ проявляет модифицирующее действие на течение болезни, причем это действие продолжается по меньшей мере в течение двух месяцев после окончания терапии. Кроме того, нашел подтверждение хороший профиль его безопасности. Однако не было получено достоверных различий между эффектами ЦРЛ и плацебо в отношении когнитивного функционирования больных немедленно по окончании терапии. Возможно, негативный результат объяснялся тем, что сравниваемые группы больных не были рандомизированы по тяжести деменции и клиническому типу БА, в связи с чем в контрольной и основной группах могло оказаться разное соотношение больных с мягкой и умеренной тяжестью деменции и с разной прогрессивностью заболевания, обусловленной, в частности, различным возрастом ее манифестации.

Выполненное в России двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ЦРЛ при легкой и умеренной деменции, обусловленной БА, проводилось в двух аналогичных по тяжести деменции группах больных с диагнозом БА по критериям МКБ-10 и NINCDS/ADRDA (по 25 человек в каждой) [64]. В исследовании установлен значимый терапевтический эффект в отношении когнитивных функций, оценивавшийся как по шкале MMSE, так и ADAS-cog (диагностическая шкала болезни Альцгеймера) [65]. Оценка общего клинического впечатления (по шкале CGI) также показала значимо большую эффективность ЦРЛ по сравнению с плацебо. Различий в переносимости препарата (применявшегося в дозе 30 мл в 100 мл физраствора) по сравнению с плацебо (130 мл физраствора) так же, как и в предыдущих исследованиях, не было установлено.

### ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

В 2001 г. в нескольких клиниках Австрии и Германии было завершено масштабное мультицентровое исследование [66]. Оно выполнялось как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами больных. В ходе исследования изучали эффективность и безопасность лечения повторными курсами ЦРЛ (в сравнении с плацебо) у больных с БА. Курсы лечения ЦРЛ или плацебо выполнялись по стандартной схеме и проводились с интервалом два месяца. Таким образом, на протяжении четырех месяцев больные получали всего 40 в/в

инфузий церебролизина (по 30 мл в 100 мл физраствора) или плацебо, применявшегося по той же схеме. В исследование включали больных с диагнозом вероятной БА (по критериям NINCDS/ADRDA [67] и МКБ-10) на стадии мягкой или умеренно выраженной деменции по шкале CDR [68]. Состояние когнитивных функций до начала терапии должно было соответствовать оценкам по шкале MMSE в диапазоне от 14 до 24 баллов. Первичными параметрами эффективности служили шкала общего клинического впечатления (CGI) и шкала ADAS-cog. Больные считались респондерами, если улучшение по шкале ADAS-cog составляло не менее 4 баллов, а эффект по шкале CGI оценивался в диапазоне от 2 до 4, что соответствовало разным степеням улучшения. Если состояние пациентов не улучшалось к окончанию терапии (оценка 5) или ухудшалось (оценка от 6 до 8), пациенты считались нереспондерами. 149 больных, соответствовавших критериям включения, были случайным образом распределены в две группы. Больные 1-й группы получали плацебо (73 больных), 2-й группы — ЦРЛ (76 больных). Закончили полный курс терапии соответственно 66 и 70 пациентов.

Анализ эффективности терапии показал, что доля респондеров в исследовавшихся группах составила 63% в группе ЦРЛ и 39% в группе плацебо. У пациентов с умеренно выраженной деменцией обнаружены еще более заметные межгрупповые различия в эффективности терапии (соответственно 63,4 и 25% респондеров). Терапевтический эффект ЦРЛ оказался достоверным уже после первого курса терапии, после второго курса число респондеров среди больных, получавших церебролизин, еще более увеличилось, а в группе плацебо — уменьшилось. При катamnестической оценке спустя 3 месяца после окончания терапии было обнаружено, что почти половина (45,9%) больных, получавших ЦРЛ, и только 28,6% из группы плацебо сохранили позитивную оценку эффективности терапии по шкале CGI. Межгрупповые различия в доле респондеров в пользу ЦРЛ оставались достоверными и при катamnестическом обследовании. Частота нежелательных явлений в исследовавшихся группах оказалась близкой: легкие нежелательные эффекты терапии были зарегистрированы у 43,4% пролеченных ЦРЛ и у 38,0% больных, получавших плацебо. Тяжелые нежелательные явления были зафиксированы у четырех больных (по два в каждой группе). Между исследовавшимися группами не было выявлено достоверных различий в частоте и тяжести нежелательных событий или в клинически значимых изменениях лабораторных параметров.

Таким образом, в этом исследовании было убедительно доказано, что с помощью повторного курса лечения (с интервалом два месяца) можно не только закрепить, но и усилить первоначальный терапевтический эффект ЦРЛ. Кроме того, с помощью упомянутого исследования удалось установить, что терапевтический эффект препарата сохраняется в большей или меньшей мере на протяжении трех месяцев после

завершения терапии, что свидетельствует о наличии не только немедленного симптоматического эффекта, но и о возможности положительного модифицирующего воздействия ЦРЛ на течение болезненного процесса.

Способность ЦРЛ оказывать модифицирующее влияние на течение нейродегенеративного процесса при БА изучалась также в рамках российского проспективного открытого сравнительного исследования, проводившегося в течение 20 месяцев у больных с мягкой и умеренно выраженной деменцией при БА [69]. После 4-недельного wash-out периода больные получили по четыре курса 4-недельных внутривенных инфузий. Лечение проводилось по одной и той же схеме (на курс 20 в/в инфузий); ЦРЛ вводили в 100 мл физраствора с 4-месячным интервалом, но с использованием разных дозировок препарата — в 1-й группе применялась разовая дозировка 10 мл, а во 2-й — 30 мл.

Ранее было установлено, что терапевтический ответ у больных с разной тяжестью БА и разными клиническими типами заболевания может быть неоднородным [70, 71]. Для того чтобы избежать возможного влияния на межгрупповые различия неоднородного состава больных (в зависимости от разной тяжести деменции или принадлежности заболевания к различным клиническим типам), группы составлялись по методу парного контроля в соответствии с вышеупомянутыми признаками. Таким образом, исследуемые группы оказались идентичными по числу больных (по 25 человек в группе), по распределению в них пациентов с разной тяжестью и типом течения заболевания. Они также достоверно не различались между собой по среднему возрасту больных в группах и по распределению их по полу. Группы оказались практически идентичными по тяжести когнитивных расстройств (среднегрупповые оценки по шкалам MMSE и ADAS-cog) и по оценке функциональных возможностей пациентов (среднегрупповые оценки по шкале оценки инструментальной активности в повседневной жизни [IADL]) [72]. Распределение больных в группах в зависимости от носительства генотипа ApoE4 также оказалось очень близким. Этот фактор, как показало наше предыдущее исследование, необходимо учитывать при проведении долговременных исследований, поскольку известна связь между ApoE4(+)-генотипом и более неблагоприятным течением болезни. В ходе клинического испытания, которому предшествовал wash-out период продолжительностью 1 мес., больных обследовали пять раз: до начала испытания и по окончании каждого из курсов терапии, соответственно к концу 1-го, 7-го, 13-го и 19-го мес. Эффективность терапии оценивалась по следующим шкалам: MMSE и ADAS-cog, IADL и CDR.

В целях оценки безопасности лечения регистрировались все нежелательные эффекты терапии, проводилось динамическое наблюдение за основными физическими характеристиками (АД, частота пульса) и основными лабораторными показателями, обязательно учитывалась сопутствующая медикаментозная терапия.

В 1-й группе полностью курс лечения закончили 23 больных: один больной выбыл в связи с нежеланием продолжать лечение (после 3-го курса терапии) и у одного больного терапия была прекращена из-за ухудшения состояния после 2-го курса. Во 2-й группе также завершили исследование 23 больных: один пациент выбыл в связи с отказом от проведения 2-го курса терапии и один больной прекратил лечение из-за ухудшения состояния также во время 2-го курса терапии. В этом исследовании были проанализированы дозозависимые терапевтические эффекты при разной исходной тяжести деменции. У больных с мягкой деменцией обнаружены значимые различия между динамикой среднегрупповых оценок по шкале MMSE при применении разных доз церебролизина: у больных 2-й группы (получавших по 30,0 мл ЦРЛ) наблюдалось улучшение состояния когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем вплоть до окончания исследования, достоверное улучшение показателей отмечалось как после 1-го, так и 2-го курсов терапии. У больных 1-й группы (инфузии по 10,0 мл ЦРЛ) отмечалось только статистически недостоверное улучшение оценок по шкале MMSE по сравнению с исходным уровнем, вплоть до 3-го курса терапии, но к окончанию исследования их состояние оказалось незначимо хуже исходного уровня. У больных с умеренно выраженной деменцией динамика показателей по шкале MMSE не имела существенных различий между исследуемыми группами. Среднегрупповые оценки по этой шкале постепенно ухудшались в обеих группах уже после 2-го курса терапии, но с более быстрой негативной динамикой в 1-й группе.

Была проанализирована динамика перехода больных из одной клинической стадии в другую за 22-месячный период исследования (оценка по шкале CDR) в зависимости от применявшихся терапевтических доз церебролизина. К окончанию исследования на стадию более тяжелой деменции перешли 48,0% больных, получавших меньшие дозы церебролизина (1-я группа), и лишь 28,0% больных, получавших большие дозы препарата (2-я группа). В 1-й группе к окончанию исследования 40,0% больных, находившихся к началу исследования на стадии мягкой деменции, перешли на стадию умеренной, во 2-й группе переход от мягкой к умеренной деменции установлен только у 26,7% больных. Со стадии умеренно выраженной к тяжелой деменции к окончанию исследования перешли 60,0% пациентов 1-й группы, а во 2-й группе в два раза меньше — только 30,0%.

Отдельно изучили связь между генотипом ApoE4±, т.е. с наличием или отсутствием аллеля ε4 у больных и качеством их терапевтического ответа при длительном курсовом лечении с использованием разных дозировок ЦРЛ. Анализ результатов показал, что после 1-го курса терапии статистически достоверное улучшение состояния когнитивных функций (шкала MMSE) по сравнению с исходным уровнем отмечено у больных с ApoE4(+)-генотипом, получавших как по 10, так и по

30 мл церебролизина, а среди пациентов с АроЕ4(-)-генотипом только у тех, кто получал по 30 мл ЦРЛ. Однако уже начиная со 2-го курса терапии у больных с АроЕ4(+), получавших по 10 мл церебролизина, происходит недостоверное ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. У всех больных, получавших по 30 мл церебролизина независимо от АроЕ4-генотипа, ухудшение оценки когнитивных функций (незначимое) произошло лишь к окончанию исследования. Среднегрупповой показатель, характеризующий качество повседневной активности больных (шкала IADL), достоверно улучшался после 1-го курса терапии у всех больных с АроЕ4(+)-генотипом. Однако наиболее ранняя отрицательная динамика (после 2-го курса) по этой шкале отмечалась у больных с АроЕ4(+)-генотипом, получавших меньшие дозы церебролизина. У всех других больных недостоверное ухудшение показателей повседневной активности наступало лишь после 3-го курса терапии.

Анализ динамики перехода больных из одной клинической стадии в другую в зависимости от АроЕ4-генотипа также показал существенные различия. Если больные с АроЕ4(+)-генотипом получали по 10 мл ЦРЛ, то за период проведения исследования на более тяжелую стадию болезни перешло 69,2% из них. Этот показатель оказался достоверно хуже, чем у всех больных, получавших по 30 мл препарата и вдвое хуже (недостоверно), чем у больных с АроЕ4(-)-генотипом, получавших по 10 мл препарата.

Таким образом, у больных с генотипом АроЕ4(+) наименьший стабилизирующий эффект наблюдается при применении в долговременной терапии малых доз ЦРЛ. В том случае, если больные с АроЕ4(+)-генотипом лечились повторными курсами церебролизина в дозах 30 мл, стабилизирующий эффект оказался в 2,5 раза выше.

Нежелательные эффекты терапии наблюдались у двух больных 1-й группы и у трех больных 2-й группы. Преждевременно прервали терапию из-за нежелательных эффектов по одному больному из каждой группы. Причиной этому послужило обострение психотической симптоматики у больного из 2-й группы и ухудшение соматического состояния у больного из 1-й группы.

Проведенное сравнительное открытое клиническое исследование подтвердило наличие достоверных позитивных эффектов курсовой инфузионной терапии ЦРЛ. Достоверных различий в эффективности первого терапевтического курса в зависимости от применявшихся доз установлено не было. Однако в ходе проспективного сравнительного открытого исследования 4-кратной курсовой терапии ЦРЛ, проводившейся на протяжении 19 месяцев, установлено наличие определенных дозозависимых различий в долговременных эффектах терапии у больных. В целом за период проведения исследования прогрессирование болезни оказалось более выраженным при применении невысоких доз (10 мл) по сравнению с более высокими дозами (30 мл).

Таким образом, лечение повторными курсами с применением больших дозировок (по 30 мл) церебролизина на протяжении 19 месяцев, по-видимому, оказывает более выраженное замедляющее действие на течение нейродегенеративного процесса, нежели аналогичное курсовое лечение с применением малых (10 мл) доз препарата. Следовательно, применение повторных курсов инфузионной терапии церебролизинном с использованием ежедневных дозировок по 30 мл следует признать предпочтительным с точки зрения возможности достижения большего стабилизирующего эффекта. Для достижения стабилизирующего эффекта у больных БА, имеющих АроЕ4(+)-генотип, по-видимому, необходимо применять повторные курсы терапии церебролизинном с обязательным использованием больших (30 мл) дозировок препарата.

Подводя итоги серии клинических исследований по изучению эффективности лечения ЦРБ пациентов с БА, авторы пришли к выводу о том, что этот пептидгигический препарат, обладающий нейротрофическими и мультимодальными нейропротективными свойствами, представляет собой не только эффективное средство симптоматической терапии БА, но и обладает отчетливым позитивным модифицирующим воздействием на течение болезненного процесса при применении повторных курсов терапии.

По мнению авторов, эти результаты, а также полученные ранее данные о способности ЦРЛ повышать эффективность и переносимость последующей холинергической терапии, позволяют говорить о необходимости включения его в комплексную терапию БА. Эту рекомендацию следует считать обязательной (в отсутствие противопоказаний) для пациентов с генотипом АроЕ4(+), а также при большей тяжести заболевания, т.е. на стадии умеренно выраженной деменции.

### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ (ЦЕРЕБРОЛИЗИН) И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ (ЭКСЕЛОН) ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ/ УМЕРЕННОЙ ВЕРОЯТНОЙ БА**

Открытое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах больных было проведено С.И. Гавриловой и соавт. [73] в 2005 г. Группы были сформированы по методу парного контроля в соответствии со следующими параметрами: тяжесть деменции (мягкая или умеренная), клинический тип БА (пресенильный или сенильный). Критерии включения/невключения в исследование были аналогичными описанным ранее. Создать группы с полностью идентичным распределением по АроЕ4-генотипу [АроЕ4(+)/АроЕ4(-)], к сожалению, не удалось.

В исследование были включены 60 больных (по 30 человек в каждой группе). Группы значимо не различались по половозрастному распределению и были аналогичными по распределению пациентов по возрасту начала болезни и по тяжести деменции.

Исходные среднегрупповые тестовые оценки также оказались практически идентичными. Больные 1-й группы получили по два стандартных курса ЦРЛ (по 20 в/в капельных инфузий по 30,0 мл ЦРЛ в 100 мл физраствора) с интервалом 8 недель. Больные 2-й группы получали перорально иАХЭ ривастигмин (Экселон) в индивидуально переносимых максимальных суточных дозах в течение 16 недель. Через 8 недель после окончания терапевтического периода больные обеих групп обследованы катамнестически. Эффективность терапии оценивалась по следующим клиническим и психометрическим шкалам: CGI, MMSE, ADAS-cog, а также по шкале оценки повседневной активности IADL. Состояние пациентов оценивалось в период проведения исследования пять раз: на 0-й день, через 4, 12 и 16 недель терапии и через 8 недель после окончания лечения.

Все больные полностью завершили курс лечения. У пациентов, получавших ЦРЛ (группа 1), статистически достоверное улучшение состояния когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем отмечалось после каждого проведенного курса терапии. Через 8 недель после окончания лечения оценка состояния когнитивных функций возвратилась к исходному уровню (день 0), но не ухудшилась, как этого можно было ожидать при естественном течении заболевания. У больных, лечившихся Экселоном (группа 2), состояние когнитивных функций достоверно улучшалось (по сравнению с исходным уровнем) на протяжении всего курса терапии, однако через 8 недель после окончания лечения этот показатель ухудшился (недостоверно) по сравнению с исходным уровнем.

Сравнение эффективности терапии, т.е. разности показателей шкалы MMSE между началом и окончанием терапии (16 недель), не выявило значимых межгрупповых различий. Однако у больных 1-й группы с мягкой деменцией терапевтический эффект оказался заметно большим (хотя различия не достигали уровня статистической значимости) по сравнению с больными 2-й группы с той же тяжестью деменции. У больных 2-й группы с умеренно выраженной деменцией суммарная оценка также улучшилась, но недостоверно. Особый интерес представляют данные катамнестической оценки: через 8 недель после завершения терапии уровень когнитивного функционирования у больных 1-й группы возвратился к исходному, а у больных 2-й группы он ухудшился недостоверно. У пациентов с мягкой деменцией различия в эффекте терапии между терапевтическими группами (увеличение оценок по шкале MMSE по сравнению с исходной) в пользу терапии ЦРЛ оказались на уровне статистической значимости, при этом у больных 1-й группы, несмотря на завершение терапевтического курса, установлено улучшение когнитивных функций по сравнению с исходной оценкой. У больных с умеренно выраженной деменцией достоверных межгрупповых различий в катамнестических оценках не наблюдалось. В обеих терапевтических группах у больных с исходной умеренно выраженной

деменцией отмечено незначительное ухудшение когнитивных функций.

Статистически достоверная положительная динамика суммарных оценок по шкале ADAS-cog имела место в 1-й и во 2-й группах больных на протяжении всего периода терапии. Однако через 8 недель после окончания лечения достоверное улучшение показателей по сравнению с исходной оценкой сохранялось только у больных, пролеченных ЦРЛ. Сравнение среднегрупповой разности показателей по шкале ADAS-cog между началом и окончанием терапии (16 недель) не выявило достоверных межгрупповых различий.

При катамнестической оценке через 8 недель после окончания терапии (24-я неделя исследования) в общей группе больных, пролеченных ЦРЛ, когнитивные нарушения оказались менее выраженными по сравнению с оценкой к началу терапии. Как в общей группе больных, так и у пациентов с мягкой деменцией долговременная эффективность терапии ЦРЛ, оценивавшаяся по шкале ADAS-cog, оказалась значимо лучшей, нежели у больных, получавших Экселон. При умеренной деменции достоверных межгрупповых различий при катамнестической оценке установлено не было.

В обеих терапевтических группах суммарный показатель шкалы IADL, характеризующий качество повседневной активности больных (навыки физического самообслуживания: прием пищи, одевание, уход за собой, а также передвижение, финансовая деятельность), достоверно улучшался на протяжении всего периода терапии. Но в группе, пролеченной ЦРЛ, улучшение показателей повседневного функционирования (по сравнению с исходной оценкой) сохранялось на значимом уровне даже через 8 недель после завершения лечения.

Сравнение усредненной разности показателей между финальными и исходными оценками по шкале IADL выявило межгрупповые различия в эффектах ЦРЛ и Экселона в отношении повседневного функционирования больных. Через 8 недель после завершения приема терапии в группе больных, получавших ЦРЛ, улучшение повседневного функционирования оказалось достоверно лучшим, чем у пациентов, получавших ранее Экселон, причем этот эффект не зависел от тяжести деменции. При катамнестической оценке, т.е. спустя почти полгода после начала исследования, положительный терапевтический эффект сохранялся у 53,3% пациентов 1-й группы и у 26,6% 2-й группы, причем умеренное улучшение осталось у 23,3% пациентов, пролеченных ранее ЦРЛ, и только у 6,6%, ранее получавших Экселон. Ухудшение в состоянии отмечено у 10% пациентов 1-й группы и у 23,4% больных 2-й группы.

В этом исследовании отдельно изучалась связь между генотипом ApoE4± (наличие или отсутствие аллеля ApoE4±) и качеством терапевтического ответа пациентов с БА на лечение ЦРЛ и Экселоном. В зависимости от качества терапевтического эффекта больные были разделены на респондеров и нереспондеров.

Пациенты оценивались как респондеры, если оценка по общему клиническому впечатлению (шкала CGI) соответствовала умеренному или значительному улучшению и при этом показатель эффективности терапии по шкале ADAS-cog составлял не менее 4 баллов ( $> 4$ ). Исходя из этих критериев в 1-й группе оказались 40% респондеров, а во 2-й — 23,3%. Однако среди пациентов с генотипом ApoE4(+) доля респондеров оказалась практически одинаковой в обеих группах: соответственно 30,8 и 31,2%. Напротив, доля респондеров среди больных с ApoE4(-)-генотипом в 1-й группе оказалась более чем в три раза выше, чем во 2-й группе: 47,0 и 14,3% соответственно.

Нежелательные явления при лечении ЦРЛ наблюдались только в одном случае. У больных, лечившихся Экселоном, нежелательные явления отмечались в 14 случаях (тошнота, рвота, артериальная гипертензия, слабость и головокружение, тяжесть в эпигастриальной области), однако нежелательные явления у лечившихся Экселоном больных имели место только в периоде титрования доз и исчезали после уменьшения суточной дозы экселона.

Таким образом, проведенное исследование показало, что оба вида терапии оказывают достоверный клинический эффект (непосредственно по завершении терапии) как в отношении когнитивного функционирования (шкалы MMSE и ADAS-cog), так и по оценке функциональной активности в повседневной жизни (IADL). Однако число респондеров среди больных, пролеченных церебролизином, в 1,7 раза превышало число респондеров среди больных, лечившихся Экселоном. Отсроченная (катамнестическая) оценка через 8 недель после завершения лечения обнаружила отчетливые межгрупповые различия в выраженности расстройств когнитивного и повседневного функционирования пациентов (оценка по шкалам ADAS-cog и IADL) в пользу ЦРЛ, причем эти различия не зависели от тяжести деменции. Среди больных с ApoE4(+)-генотипом доля респондеров в терапевтических группах оказалась практически одинаковой, а среди пациентов с ApoE4(-)-генотипом число респондеров на ЦРЛ в четыре раза превышало число ответивших на 4-месячную терапию Экселоном. Отсроченные эффекты ЦРЛ в отношении когнитивных функций (оценка по шкале ADAS-cog) у больных с ApoE4(-)-генотипом оказались в 6,5 раза выше по сравнению с экселоном. У больных с ApoE4(+)-генотипом отсроченные эффекты церебролизина не обнаружили значимых межгрупповых различий. Таким образом, у больных, имеющих ApoE4(-)-генотип, отсроченные эффекты ЦРЛ оказались существенно лучше, нежели у пациентов с ApoE4(+)-генотипом.

В 2006 г. опубликованы результаты выполненного в Испании долговременного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования дозозависимых эффектов ЦРЛ у пациентов с мягкой/умеренной БА [74]. Исследование, продолжавшееся 6 месяцев, выполнялось в трех центрах. Оно включало

279 пациентов, разделенных на четыре группы в зависимости от применявшихся дозировок ЦРЛ: пациенты трех групп получали ЦРЛ соответственно по 10 мл (69 больных), 30 мл (70 больных) и 60 мл (71 больной). Пациенты 4-й группы получали плацебо. Первый курс лечения внутривенными инфузиями препарата или плацебо продолжался 4 недели, за этот период все пациенты получили по 20 инфузий (по пять инфузий в неделю). В следующие 8 недель пациенты получали по две инфузии в неделю. Оценка состояния проводилась 4 раза: до начала исследования, через 4 и 12 недель терапии, а также через три месяца после окончания активного лечения (т.е. на 24-й неделе). Оценка проводилась с помощью батареи шкал и тестов: расширенной версии когнитивной подшкалы шкалы ADAS (ADAS-cog+) [75], ADCS-ADL version [76], шкалы изменения оценки состояния пациентов на основании впечатления врача и лица, ухаживающего за пациентом (Clinical Interview Based Impression of Change, CIBIC+) [77], шкалы MMSE, а также шкалы психоневрологических нарушений NPI [78] и шкалы оценки нетрудоспособности при деменции (Disability Assessment in Dementia, DAD) [79]. Результаты оценки по ADAS-cog+ и CIBIC+ анализировались по изменению среднегрупповой оценки по сравнению с исходной и по показателю респондеров. Респондеры по ADAS-cog оценивались по изменению оценки на более чем 4 балла по сравнению с исходной; респондеры по CIBIC+ определялись по степени эффекта от 1 до 3, которые соответствовали минимальному (3), умеренному (2) и выраженному (1) эффекту. На 24-й неделе у больных, получавших по 10 мл ЦРЛ, наблюдалось улучшение когнитивных функций по ADAS-cog+ и общему клиническому впечатлению (CIBIC+;  $p > 0,001$ ). Дозировки 30 и 60 мл показали значимый эффект по изменению общего клинического впечатления, но не по эффекту в отношении когнитивного функционирования. Доля пациентов, обнаруживших нежелательные явления, оказалась одинаковой во всех группах. Большинство из нежелательных явлений были легкими, их частота не зависела от применявшихся дозировок. Тяжелые нежелательные явления были отмечены у восьми пациентов, в том числе: три — в группе 10 мл, два — в группе 30 мл и три — в группе плацебо.

По мнению авторов, в целом лечение ЦРЛ хорошо переносилось и вело к значимому дозозависимому улучшению показателей общего клинического впечатления по сравнению с плацебо. Различий по общему клиническому впечатлению в зависимости от применявшихся дозировок установлено не было. Любая из применявшихся дозировок оказала значительный терапевтический эффект по CIBIC+. Катамнестическая оценка на 24-й неделе исследования показала наиболее благоприятный эффект для дозы 10 мл: результаты по CIBIC+ оказались втрое лучшими по сравнению с плацебо. Во всех трех терапевтических группах больных, получавших 10, 30 и 60 мл, число респондеров

составило соответственно 65, 60 и 58%. В противоположность этому только 20,7% в группе плацебо имели позитивный терапевтический эффект. Таким образом, полученные данные указывают на инвертированный дозозависимый терапевтический эффект ЦРЛ.

Однако результаты оценки нарушений поведения и психотических симптомов (по шкале NPI) показали, что доза 60 мг была наиболее эффективной в уменьшении нейропсихиатрических симптомов, что свидетельствует о разном дозозависимом профиле ЦРЛ в отношении когнитивных и поведенческих функций при БА. Доза 10 мг имеет наилучший эффект в отношении когнитивных функций, а доза 60 мг — в отношении нейропсихиатрических симптомов, что предполагает разные механизмы действия ЦРЛ по отношению к когнитивным и поведенческим функциям больных. По предположению авторов, высокие дозы ЦРЛ вызывают мягкий седативный эффект, что ранее было установлено при проведении клинического изучения ЦРЛ на здоровых добровольцах. Седативное действие больших доз препарата, по-видимому, объясняет его более низкий когнитивный терапевтический эффект. По мнению авторов, аналогичный инвертированный дозозависимый эффект характерен для гормона роста и для регенеративного действия BDNF на серотонинергические аксоны в экспериментальных исследованиях, что может служить косвенным доказательством нейротрофических эффектов ЦРЛ. По мнению авторов, препарат имеет отчетливое пролонгированное действие, в отличие от холинергических препаратов (ингибиторов АХЭ). О персистирующем эффекте ЦРЛ после окончания терапии писали ранее, в частности E. Ruether и соавт. [66] отмечали значимый терапевтический эффект через 3 месяца после окончания лечения ЦРЛ. Эти данные могут указывать на возможное болезнь-модифицирующее или стабилизирующее действие препарата, которое выходит за пределы чисто симптоматического эффекта. Долговременное действие ЦРЛ хорошо согласуется с его психофармакологическим профилем и нейротрофической активностью. По экспериментальным данным введение ЦРЛ в течение одного месяца приводит к увеличению плотности разветвлений дендритов и увеличению синаптической сети [80]. Можно ожидать, что такие глубокие эффекты в отношении нейрональной цитоархитектоники способны индуцировать долговременный клинический эффект препарата. Кроме того, как было показано ранее, ЦРЛ уменьшает формирование амилоидных бляшек в эксперименте на трансгенных животных [48] и таким образом, по-видимому, прямо взаимодействует с лежащим в основе БА нейродегенеративным процессом. По заключению авторов, ЦРЛ безопасен и эффективен для лечения БА на стадии мягкой/умеренной деменции, причем дозировка 10 мг предпочтительна при преобладании в структуре деменции когнитивных расстройств, а доза 60 мг может быть клинически обоснованной для пациентов с более тяжелыми формами заболевания с преобладающими поведенческими нарушениями [74].

## ЦЕРЕБРОЛИЗИН В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БА

Особый интерес представляют результаты российского исследования, выполненного в НЦПЗ [70], по изучению клинических эффектов комбинированной терапии с включением ЦРЛ (ипидакрин + ЦРЛ) в сравнении с монотерапией ипидакрином. Оно выполнялось как двухэтапное сравнительное исследование: на первом этапе исследование проводилось как двойное слепое плацебо-контролируемое, а на втором — как открытое сравнительное исследование. Цель работы состояла в изучении влияния курсовой терапии ЦРЛ (на курс 20 в/в инфузий по упомянутой выше схеме в сравнении с аналогичным курсом плацебо) на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии с использованием иАХЭ ипидакрин (Нейромидина). Ипидакрин в обеих группах больных применяли после курса в/в инфузионной терапии ЦРЛ или плацебо в течение 10 недель в стандартной дозе 80 мг/сут, разделенной на два приема.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что предварительное применение курсовой терапии ЦРЛ позволяет улучшить переносимость последующей холинергической терапии и избежать появления нежелательных эффектов последней (при монотерапии ипидакрином нежелательные эффекты отмечались у 20% больных). Применение комплексной терапии в виде последовательных курсов ЦРЛ и ипидакрин позволяло достичь достоверно более высокого и более быстрого терапевтического эффекта в уменьшении когнитивных, поведенческих и функциональных нарушений у больных БА по сравнению с монотерапией ипидакрином.

Позднее X.A. Alvarez и соавт. [81] опубликовали результаты 28-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии (донепезилом и ЦРЛ) в сравнении с монотерапией ЦРЛ или донепезилом у больных БА. Авторы сравнили эффективность и безопасность указанных видов терапии в трех группах пациентов с мягкой и умеренной вероятной БА (MMSE 12–25), пролеченных в трех клинических центрах Испании в период с октября 2004 по апрель 2008 г. Общая численность включенных в исследование больных составила 197 человек. Они были рандомизированы в три группы (в соотношении 1:1:1): получавшие лечение ЦРЛ (10 мг;  $n = 64$  чел.), донепезилом (10 мг;  $n = 66$  чел.) или их комбинацией ( $n = 67$  чел.).

Пациенты из группы донепезила получали препарат с 1-й по 4-ю неделю в дозе 5 мг, а с 5-й по 28-ю неделю — по 10 мг. Курс ЦРЛ, вводимого внутривенно по 10 мл в 50 мл физраствора в течение 15 мин, проводился с 1-й по 4-ю неделю (по пять инфузий в неделю) и повторно с 13-й по 16-ю неделю, за последним курсом следовал интервал, свободный от терапии, продолжительностью 12 недель. Пациенты в группе комбинированной терапии получали одновременно лечение донепезилом и курсовой терапии ЦРЛ по схеме,

назначаемой для пациентов из группы церебролизина. Для ослепления исследования в схему терапии пациентов из группы ЦРЛ включались таблетки плацебо, похожие на таблетки донепезила по 5 мг (на 1–4-й неделе) и по 10 мг (с 5-й по 28-й недели). Пациенты из группы донепезила помимо этого препарата получили 40 внутривенных инфузий физраствора по схеме, описанной выше для ЦРЛ.

В качестве первичных показателей эффективности были приняты изменения между базальной оценкой и оценкой на 28-й неделе исследования по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+. В качестве вторичных показателей эффективности применялась оценка по шкалам ADCS-AD и NPI, изменения исходной оценки по этим шкалам оценивались на 16-й и 28-й неделе исследования. Дополнительно проводился анализ по долям респондеров в группах. Респондерами считались пациенты с улучшением по школе ADAS-cog более чем по четырем пунктам и по шкале CIBIC+ при показателях 1–2 (соответствующим улучшению). Все данные анализировались с использованием SAS version 8.2 Software (SAS Institute Inc., Cary, NC). Терапевтический эффект по когнитивным, функциональным и поведенческим доменам в группах значимо не различался, в то время как улучшение клинической оценки (CIBIC+) свидетельствовало в пользу лечения ЦРЛ и комбинированной терапии. Расстройства когнитивного функционирования (по шкале ADAS-cog) уменьшились во всех группах (mean + SD) соответственно для ЦРЛ на  $-1,7 + 7,5$ ; для донепезила на  $-1 + 6,1$ ; для комбинированной терапии на  $-2,3 + 6,0$ , с наилучшими результатами для комбинированной терапии на всех оценочных визитах. Монотерапия ЦРЛ (по применявшейся методике) оказалась такой же эффективной, как лечение донепезилом. Доля респондеров среди больных, леченных ЦРЛ и комбинированной терапией (соответственно 64,1 и 62,7%), оказалась выше в 1,6 раза, чем в группе донепезила (37,9%). Авторы предположили, что ЦРЛ способен пролонгировать эффект донепезила на более длительном отрезке времени или замедлить прогрессирование болезни, благодаря своему нейротрофическому механизму действия. Авторы приводят в подтверждение этой гипотезы работу М.Н. Tuszyński и соавт. [82], продемонстрировавшую когнитивное улучшение и замедление прогрессирования БА у больных, леченных NGF, имплантированным в базальную мембрану.

Кроме того, в более ранних исследованиях Х.А. Alvarez и соавт. [83] было показано, что после лечения ЦРЛ у больных с поздним началом БА уровень IGF1 в плазме крови увеличивается, и этот результат коррелирует с улучшением поведенческих функций, функциональных возможностей и общим клиническим улучшением, что свидетельствует в поддержку гипотезы вовлечения нейротрофически опосредованных процессов в клинический эффект ЦРЛ.

Аналогично этим результатам в более поздней работе Х.А. Alvarez и соавт. [84] установлено значимое увеличение BDNF в плазме крови пациентов БА,

пролеченных ЦРЛ или комбинированной терапией с включением ЦРЛ, и не обнаружено такого эффекта после монотерапии донепезилом.

Однако, по мнению авторов, имеющиеся данные в настоящее время не дают основания для утверждения о синергическом действии донепезила и церебролизина и требуют дополнительного изучения.

В 2015 г. S. Gauthier и соавт. [85] выполнен первый систематизированный метаанализ, в который были включены результаты выполненных к этому времени рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний ЦРЛ у больных с мягкой/умеренной БА. Предварительно был проведен поиск в Кохрейновской базе данных и в базе PubMed, а также в обзоре по церебролизину, подготовленному Центром объединенных нейронаук. В анализ включили данные шести опубликованных клинических исследований, соответствовавших заданным параметрам. Во всех исследованиях применялась одна и та же терапевтическая доза 30 мл ЦРЛ, который вводили внутривенно капельно в физрастворе в течение 4 недель (по пять инфузий в неделю). Анализ был основан на отношении шансов (ОШ) для дихотомизированных глобальных клинических изменений и безопасности, на стандартизированной разности средних (СРС) для объединенных данных по когнитивной функции и на критериях Манна–Уитни (M–U) для многофакторного анализа «глобальной пользы» (т.е. комбинированного эффекта глобального клинического изменения и динамики когнитивных функций). Анализ показал, что ЦРЛ значимо более эффективен в сравнении с плацебо в отношении когнитивных функций через 4 недели терапии (СРС  $-0,40$  балла; ДИ 95% от  $-0,66$  до  $0,37$  балла; ДИ  $-0,13$ ;  $p = 0,0031$ ) и через 6 месяцев катamnестического наблюдения (СРС  $-0,37$  балла; ДИ 95% от  $-0,90$  до  $0,16$ ;  $p = 0,1710$ ), а по оценке глобального клинического изменения — через 4 недели: ОШ  $3,32$ ; ДИ 95% ( $1,20-9,21$ );  $p = 0,0212$ ; через 6 месяцев: ОШ  $4,98$ ; ДИ 95% ( $1,37-18,13$ );  $p = 0,0150$ . В аспекте «глобальной пользы» — через 4 недели: M–U  $0,57$ ; ДИ 95% ( $0,53-0,61$ );  $p = 0,0006$ ; через 6 месяцев: M–U  $0,57$ ; ДИ 95% ( $0,53-0,61$ );  $p = 0,0010$ . С точки зрения безопасности ЦРЛ был сопоставим с плацебо. Таким образом, данный анализ представил доказательства общего положительного эффекта ЦРЛ и благоприятного соотношения в оценке «пользы/риска» при лечении этим препаратом пациентов с мягкой/умеренной БА.

Таким образом, проведенные к настоящему времени клинические исследования эффективности и безопасности ЦРЛ в лечении пациентов с мягкой/умеренной деменцией, обусловленной БА, показали позитивные результаты в отношении общего клинического функционирования больных при применении различных режимов введения препарата и дозировок в диапазоне от 10 до 30 мл на одну инфузию. Применение больших терапевтических доз ЦРЛ (от 30 до 60 мл), по данным некоторых авторов, оказывает положительный эффект

в отношении психотических и поведенческих нарушений (по оценке с помощью шкалы NPI). Комбинированная терапия ЦРЛ и иАХЭ повышает эффективность монотерапии иАХЭ как в отношении когнитивных, так и функциональных показателей активности в повседневной жизни. Поскольку эффекты комбинированной терапии были изучены в ограниченных по численности группах больных, эти терапевтические возможности следует определить в более масштабных клинических исследованиях. Результаты долговременных исследований ЦРЛ с включением данных катамнестического наблюдения разной длительности поддерживают гипотезу о модифицирующем терапевтическом эффекте ЦРЛ. Однако эти обнадеживающие результаты необходимо подтвердить в более масштабных плацебо-контролируемых или сравнительных исследованиях, в том числе с применением комбинированной терапии ЦРЛ и различными иАХЭ.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. Alzheimer's Disease International; London: 2015. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>. Accessed 14 April 2020.
- Alvarez A, Linares C, Masliah E. Combination Drug Therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. Neurol. Rev.* 2012;7(2):92–102. doi: 10.3390/ijms21093272
- Salomone S, Caraci F, Leggio GM, Fedotova J, Drago F. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012;73(4):504–517. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04134.x
- Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron.* 2014;83(1):11–26. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.041
- Giau VV, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(19). doi: 10.3390/ijms20194757
- Elmaleh DR, Farlow MR, Conti PS, Tompkins RG, Kundakovic L, Tanzi RE. Developing Effective Alzheimer's Disease Therapies: Clinical Experience and Future Directions. *J. Alzheimers Dis.* 2019;71(3):715–732. doi: 10.3233/JAD-190507
- Mauricio R, Benn C, Davis J, Dawson G, Dawson LA, Evans A, Fox N, Gallacher J, Hutton M, Isaac J, Jones D, Jones L, Lalli G, Libri V, Lovestone S, Moody C, Noble W, Perry H, Pickett J, Reynolds D, Ritchie C, Rohrer J, Routledge C, Rowe J, Snyder H, Spires-Jones T, Swartz J, Truyen L, Whiting P. Tackling gaps in developing life-changing treatments for dementia. *Alzheimers Dement (NY)*. 2019;5:241–253. doi: 10.1016/j.trci.2019.05.001
- Gauthier S. Managing expectations in the long-term treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology.* 1999;45(1):33–38. doi: 10.1159/000052762
- Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, Corzo L, Fernandez-Novoa L, Vargas M, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Muresanu D, Moessler H. 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. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01222.x
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 2016;8(6):595–608. doi: 10.1525/emmm.201606210
- Khachaturian ZS. Perspectives on Alzheimer's Disease: Past, Present and Future. *Alzheimer's Disease-Modernizing Concept, Biological Diagnosis and Therapy.* 2012;(28)179–188.
- Cummings J, Ritter A, Zhong K. Clinical Trials for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer's Disease: A Primer, Lessons Learned, and a Blueprint for the Future. *J. Alzheimers Dis.* 2018;64(Suppl.1):S3–S22. doi: 10.3233/JAD-179901
- Гомазков ОА. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2002;(7):17–21.
- Gomazkov OA. Apoptosis in neuronal structures and the role of neurotrophic growth factors. Biochemical mechanisms of brain derived peptide preparations. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2002;(7):17–21. (In Russ.).
- Mufson EJ, Counts SE, Ginsberg SD, Mahady L, Perez SE, Massa SM, Longo FM, Ikonovic MD. Nerve Growth Factor Pathobiology During the Progression of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:533. doi: 10.3389/fnins.2019.00533
- Schindowski K, Belarbi K, Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav.* 2008;7(Suppl.1):43–56. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00378.x
- Ginsberg SD, Malek-Ahmadi MH, Alldred MJ, Che S, Elarova I, Chen Y, Jeanneteau F, Kranz TM, Chao MV, Counts SE, Mufson EJ. Selective decline of neurotrophin and neurotrophin receptor genes within CA1 pyramidal neurons and hippocampus proper: Correlation with cognitive performance and neuropathology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hippocampus.* 2019;29(5):422–439. doi: 10.1002/hipo.22802
- Fahnestock M, Shekari A. ProNGF and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:129. doi: 10.3389/fnins.2019.00129
- Nykjaer A, Lee R, Teng KK. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature.* 2004;427(6977):843–848. doi: 10.1038/nature02319

19. Moreno-Jimenez EP, Flor-Garcia M, Terreros-Roncal J. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 2019;25(4):554–560. doi: 10.1038/s41591-019-0375-9
20. Shen LL, Manucat-Tan NB, Gao SH. The ProNGF/p75NTR pathway induces tau pathology and is a therapeutic target for FTLD-tau. *Mol. Psychiatry.* 2018;23(8):1813–1824. doi: 10.1038/s41380-018-0071-z
21. Peng SL. Signaling in B cells via Toll-like receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 2005;17(3):230–236. doi: 10.1016/j.coi.2005.03.003
22. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2001;63:71–124. doi: 10.1016/s0301-0082(00)00014-9
23. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Rhoda DV, Pikula AA, Wolf PA, DeStefano AL, Vasani RS, Seshadri S. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol.* 2014;71(1):55–61. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4781
24. Bharani KL, Ledreux A, Gilmore A, Carroll SL, Granholm AC. Serum pro-BDNF levels correlate with phospho-tau staining in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2020;87:49–59. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.010
25. Xie B, Liu Z, Jiang L, Liu W, Song M, Zhang Q, Zhang R, Cui D, Wang X, Xu S. Increased Serum miR-206 Level Predicts Conversion from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A 5-Year Follow-up Study. *J. Alzheimers Dis.* 2017;55(2):509–520. doi: 10.3233/JAD-160468
26. Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RC. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2). doi: 10.3390/ijms20020257
27. Nagahara AH, Wilson BR, Ivasky I. MR-guided delivery of AAV2-BDNF into the entorhinal cortex of non-human primates. *Gene Ther.* 2018;25(2):104–114. doi: 10.1038/s41434-018-0010-2
28. Hsiao YH, Chang CH, Gean PW. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *J. Biomed. Sci.* 2018;25(1):3. doi: 10.1186/s12929-018-0404-x
29. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, Gillen RW, Dunnam M, Cohen BD, Yerokhin V, Miller KE, Hayes DJ, Arciero PJ, Maloney M, Kramer AF. The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for Community-Dwelling Older Adults With or At-Risk for Mild Cognitive Impairment (MCI): Neuropsychological, Neurobiological and Neuroimaging Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Front Aging. Neurosci.* 2018;10:76. doi: 10.3389/fnagi.2018.00076. eCollection 2018.
30. Salinas J, Beiser A, Himali JJ, Satizabal CL, Aparicio HJ, Weinstein G, Mateen FJ, Berkman LF, Rosand J, Seshadri S. Associations between social relationship measures, serum brain-derived neurotrophic factor, and risk of stroke and dementia. *Alzheimers Dement (NY).* 2017;3(2):229–237. doi: 10.1016/j.trci.2017.03.001
31. Coelho FG, Vital TM, Stein AM. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2014;39(2):401–408. doi: 10.3233/JAD-131073
32. Stopa EG, Berzin TM, Kim S, Song P, Kuo-LeBlanc V, Rodriguez-Wolf M, Baird A, Johanson CE. Human choroid plexus growth factors: What are the implications for CSF dynamics in Alzheimer's disease? *Exp. Neurol.* 2001;167(1):40–47. doi: 10.1006/exnr.2000.7545
33. Hefti F, Weiner WJ. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1986;20(3):275–281. doi: 10.1002/ana.410200302
34. Kromer LF. Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. *Science.* 1987;9:235(4785):214–216. doi: 10.1126/science.3798108
35. Williams LR, Varon S, Peterson GM, Wictorin K, Fischer W, Bjorklund A, Gage FH. Continuous infusion of nerve growth factor prevents basal forebrain neuronal death after fimbria fornix transection. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1986;83(23):9231–9235. doi: 10.1073/pnas.83.23.9231
36. Tuszynski MH. Growth-factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2002;1(1):51–57. doi: 10.1016/s1474-4422(02)00006-6
37. Tuszynski MH, Sang H, Yoshida K, Gage FH. Recombinant human nerve growth factor infusions prevent cholinergic neuronal degeneration in the adult primate brain. *Ann. Neurol.* 1991;30(5):625–636. doi: 10.1002/ana.410300502
38. Koliatsos VE, Applegate MD, Knüsel B, Junard EO, Burton LE, Mobley WC, Hefti FF, Price DL. Recombinant human nerve growth factor prevents retrograde degeneration of axotomized basal forebrain cholinergic neurons in the rat. *Exp. Neurol.* 1991;112(2):161–173. doi: 10.1016/0014-4886(91)90066-l
39. Frick KM, Price DL, Koliatsos VE, Markowska AL. The Effects of Nerve Growth Factor on Spatial Recent Memory in Aged Rats Persist after Discontinuation of Treatment. *Journal of Neuroscience.* 1997;17(7):2543–2550. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02543.1997
40. Eriksdotter Jönhagen M, Nordberg A, Amberla K, Bäckman L, Ebendal T, Meyerson B, Olson L, Seiger, Shigeta M, Theodorsson E, Viitanen M, Winblad B, Wahlund LO. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1998;9(5):246–257. doi: 10.1159/000017069
41. Громова ОА, Торшин ИЮ, Згода ВГ, Тихонова ОВ. Анализ пептидного состава «легкой» пептидной фракции церебролизина. *Журнал неврологии*

- и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2019;119(8):75–83. doi: 10.17116/jnevro201911908175
- Gromova OA, Torshin IY, Zgoda VG, Tikhonova OV. An analysis of the peptide composition of a 'light' peptide fraction of cerebrolysin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):75–83. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911908175
42. Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ, Hashimoto S. Neurotrophic effects of PPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2000;107(11):1253–1262. doi: 10.1007/s007020070015
  43. Akai F, Hiruma S, Sato T, Iwamoto N, Fujimoto M, Ioku M, Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of PPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol. Histopathol*. 1992;7(2):213–221.
  44. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гоголева ИВ. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия церебролизина при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(3–2):43–50.
  - Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV. Mechanisms of neurotrophic and neuroprotective effects of cerebrolysin in cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(3–2):43–50. (In Russ.).
  45. Gschanes A, Boado R, Sametz W, Windisch M. The drug cerebrolysin and its peptide fraction E021 increase the abundance of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter in brains of young and old rats. *Histochem. J*. 2000;32(2):71–77. doi: 10.1023/a:1004003008683
  46. Boado RJ, Wu D, Windisch M. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides. *Neurosci. Res*. 1999;34(4):217–224. doi: 10.1016/s0168-0102(99)00056-5
  47. Rockenstein E, Mallory M, Mante M, Alford M, Windisch M, Moessler H, Masliah E. Effects of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2002;(62):327–336. doi: 10.1002/jnr.20818
  48. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, Adame A, Paulino A, Rose JB, Crews L, Moessler H, Masliah E. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res*. 2006;83(7):1252–1261. doi: 10.1002/jnr.20818
  49. Xing S, Zhang J, Dang C, Liu G, Zhang Y, Li J, Fan Y, Pei Z, Zeng J. Cerebrolysin reduces amyloid-beta deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction. *J. Neurol. Sci*. 2014;337(1–2):104–111. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.028
  50. Alvarez XA, Fernández-Novoa L, Sanpedro C, Lombarda V, Windisch M, Cacabelos R. Neuroimmunotrophic effects of Cerebrolysin in an animal model of hippocampal degeneration induced by B-Amyloid. In: *Vascular dementia* Monduzzi Editore, Bologna. 1999:233–237.
  51. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernandez-Novoa L, Garcia M, Sampedro C, Cagiao A, Cacabelos R, Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2000;59:281–292. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6\_30
  52. 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*. 2007;113(3):265–275. doi: 10.1007/s00401-006-0166-5
  53. Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2001;108(4):459–473. doi: 10.1007/s007020170067
  54. Hutter-Paier B, Steiner E, Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia. *J. Neural. Transm*. 1998;53:351–361. doi: 10.1007/978-3-7091-6467-9\_31
  55. Zhang C, Chopp M, Cui Y, Wang L, Zhang R, Zhang L, Lu M, Szalad A, Doppler E, Hitzl M, Zhang ZG. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J. Neurosci. Res*. 2010 88(15):3275–3281. doi: 10.1002/jnr.22495
  56. Rockenstein E, Ubhi K, Trejo M, Mante M, Patrick C, Adame A, Novak P, Jech M, Doppler E, Moessler H, Masliah E. Cerebrolysin efficacy in a transgenic model of tauopathy: role in regulation of mitochondrial structure. *BMC Neurosci*. 2014;15:90. doi: 10.1186/1471-2202-15-90
  57. Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M, Cerebrolysin Study Group. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J. Neural. Transm*. 2002;109(7–8):1089–1104. doi: 10.1007/s007020200092
  58. Верещагин НВ, Лебедева НВ, Суслина ЗА, Некрасова ЕМ, Соловьев ОИ, Пирадов МА. Легкие формы мультиинфарктной деменции: эффективность церебролизина. *Советская медицина*. 1991;(11):6–8.
  - Vereshchagin NV, Lebedeva NV, Suslina ZA, Nekrasova EM, Solovyov OI, Piradov MA. Mild forms of multi-infarct dementia: effectiveness of cerebrolysin. *Sov. Med*. 1991;(11):6–8. (In Russ.).
  59. Hetzel H, Niedermeyer E. Arousing effects of brain hydrolysate in hypoglycemic coma and their electroencephalographic appearance. *Arch. Psychiatr. Nervenkr. Z Gesamte Neurol. Psychiatr*. 1955;193(4):369–382. doi: 10.1007/BF00343137
  60. Rütther E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Windisch M. Efficacy of the peptidergic nootropic drug

- cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry*. 1994;27(1):32–40. doi: 10.1055/s-2007-1014271
61. Rainer M, Brunnbauer M, Dunky A, Ender F, Goldsteiner H, Holl O, Kotlan P, Paulitsch G, Reiner C, Stössl J, Zachhuber C, Mössler H. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia. *Wien Med. Wochenschr*. 1997;147(18):426–431.
  62. Селезнева НД, Колыхалов ИВ, Рощина ИФ, Жариков ГА, Гаврилова СИ. Применение церебролизина при деменциях альцгеймеровского типа. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1997;1: 81–90. Selezneva ND, Kolykhalov IV, Roshchina IF, Zharikov GA, Gavrilova SI. The use of cerebrolysin in Alzheimer's type dementias. *Social and Clinical Psychiatry*. 1997;1: 81–90. (In Russ.).
  63. 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.* 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
  64. Герасимов НП. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности церебролизина при болезни Альцгеймера. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2000;2:35–40. Gerasimov NP. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Social and Clinical Psychiatry*. 2000;2:35–40. (In Russ.).
  65. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*. 1984;141(11):1356–1364. doi: 10.1176/ajp.141.11.1356
  66. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J, Ritter R, Schmidt R, Taneri Z, Winterer W, Koper D, Kasper S, Rainer M, Moessler H. 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. doi: 10.1097/00004850-200109000-00002
  67. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–944. doi: 10.1212/wnl.34.7.939
  68. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–2414.
  69. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Жариков ГА, Селезнева НД, Калын ЯБ, Рощина ИФ, Герасимов НП, Коровайцева ГИ. Долговременная терапия церебролизином с применением разных доз препарата при болезни Альцгеймера. *Психиатрия*. 2003;(4):23–33. Gavrilova SI., Kolykhalov IV, Zharikov GA, Selezneva ND, Kalyn YaB, Roshchina IF, Gerasimov NP, Korovaitseva GI. Long-term therapy with cerebrolysin using different doses of the drug in Alzheimer's disease. *Psychiatry*. 2003;(4):23–33. (In Russ.).
  70. Гаврилова СИ, Колыхалов И.В, Селезнев ИИ, Рощина ИФ, Герасимов НП, Яриков ГА. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния церебролизина на эффективность и переносимость дальнейшей холинергической терапии у больных болезнью Альцгеймера. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2000;2:41–46. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Selezneva ND, Roshchina IF, Gerasimov NP, Jarikov GA. Double-blind placebo-controlled study of the effect of cerebrolysin on the efficacy and tolerability of further cholinergic therapy in patients with Alzheimer's disease. *Social and Clinical Psychiatry*. 2000;2:41–46. (In Russ.).
  71. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Герасимов НП, Жариков ГА, Калын ЯБ, Колыхалов ИВ, Коровайцева ГИ, Рогов ЕИ, Рощина ИФ. Сравнительная эффективность холинергической, глутаматергической и нейропротективной терапии при болезни Альцгеймера. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002;4(6): 215–218. Selezneva ND, Gavrilova SI, Gerasimov NP, Zharikov GA, Kalyn YaB, Kolykhalov IV, Korovaitseva GI, Rogayev EI, Roshchina IF. Comparative effectiveness of cholinergic, glutamatergic and neuroprotective therapy in Alzheimer's disease. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2002;4(6):215–218. (In Russ.).
  72. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–186.
  73. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Коровайцева ГИ, Жариков ГА, Калин ИП, Селезнева НД. Генотип АпоЕ и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2005;105(4):27–34. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Korovaitseva GI, Zharikov GA, Kalyn IB, Selezneva ND. ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(4):27–34. (In Russ.).
  74. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, Corzo L, Fernandez-Novoa L, Vargas M, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Muresanu D, Moessler H. A 24-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Three Dosages of Cerebrolysin in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*. 2006;13:43–54. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01222.x
  75. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope: The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 1997;11:13–21.

76. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. 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.* 1997;11(2):33–39.
77. 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.* 1994;44:2315–2321. doi: 10.1212/wnl.44.12.2315
78. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308–2314. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308
79. Gauthier S, Gelinas I, Gauthier L. Functional disability in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 1997;9(1):163–165. doi: 10.1017/s1041610297004857
80. Lombardi VR, Windisch M, Garcia M, Cacabelos R. Effects of Cerebrolysin on in vitro primary microglial and astrocyte rat cell cultures. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1999;21(5):331–338. doi: 10.1358/mf.1999.21.5.541910
81. Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Doppler E, Moessler H. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin. *Eur. J. Neurol.* 2011;18:59–68. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03092.x
82. Tuszynski MH, Thal L, Pay M. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2005;11(5):551–555. doi: 10.1038/nm1239
83. Alvarez XA, Sampedro C, Cacabelos R. Reduced TNF-alpha and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009;(12):867–872. doi: 10.1017/S1461145709990101
84. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O, Crespo I, Figueroa I, Aleixandre J, Linares M, Granizo E, Garcia-Fantini M, Marey J, Masliah E, Winter S, Muresanu D, Moessler H. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016;19(6):1–6. doi: 10.1093/ijnp/pyw024
85. Gauthier S, Proaño JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015;39(5–6):332–347. doi: 10.1159/000377672

#### Сведения об авторах

Гаврилова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Сафарова Татьяна Петровна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

E-mail: saftatiana@mail.ru

#### Information about the authors

Svetlana I. Gavrilova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Geriatric Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Tatiana P. Safarova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

E-mail: saftatiana@mail.ru

#### Авторы для корреспонденции/Corresponding authors

Гаврилова Светлана Ивановна/Svetlana I. Gavrilova

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Сафарова Татьяна Петровна/Tatiana P. Safarova

E-mail: saftatiana@mail.ru

Дата поступления 25.02.2021  
Received 25.02.2021

Дата рецензии 13.03.2021  
Revised 13.03.2021

Дата принятия 16.03.2021  
Accepted for publication 16.03.2021