

УДК 616.894–053.8-036.18-085.217.34

## Церебролізін у лікуванні легкого та помірною ступеня тяжкості хвороби Альцгеймера

**Резюме.** У статті наводиться огляд нещодавно опублікованого метааналізу рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань Церебролізіну в пацієнтів із легким та помірним ступенем тяжкості хвороби Альцгеймера, проведеного групою авторів на чолі з S. Gauthier. Цей метааналіз доводить, що Церебролізін має загальний корисний ефект і сприятливе співвідношення користі та ризику в пацієнтів із легким та помірним ступенем тяжкості хвороби Альцгеймера. Можливість застосування Церебролізіну як терапевтичного засобу має бути розглянута лікарями, які шукають варіанти лікування хвороби Альцгеймера легкого та помірною ступеня тяжкості.

**Ключові слова:** Церебролізін; легкий та помірний ступінь тяжкості хвороби Альцгеймера; метааналіз

Церебролізін є нейропептидним препаратом, що з успіхом застосовується з метою лікування пацієнтів із легким та помірним ступенем тяжкості деменції, спричиненої хворобою Альцгеймера (ХА), а також у випадку судинної деменції. Тим не менше немає достатньо доказів, щоб рекомендувати його як препарат для рутинного лікування цих хвороб.

Групою авторів з Канади, Мексики, Китаю, Германії та Австрії на чолі з S. Gauthier було проведено метааналіз рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань Церебролізіну в пацієнтів із легким та помірним ступенем тяжкості хвороби Альцгеймера. Його результати нещодавно були представлені в журналі «Dement. Geriatr. Cogn. Disord.», 2015, 39.

### Дослідження, що використовувалися в метааналізі

У цей огляд були включені тільки рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані випробування. Їх пошук проводився в базі даних Кокранівської групи з вивчення деменції за пошуковим словом «Церебролізін», у системі PubMed за пошуковими словами «Церебролізін» та «Альцгеймер» та у великому огляді застосування Церебролізіну, проведеному Центром об'єднаних нейронаук [3], а також в особистому перегляді досліджень Церебролізіну спонсора.

Включені дослідження оцінювали результат із застосуванням цілого ряду інструментів, таких як: шка-

ла оцінки тяжкості хвороби Альцгеймера — підшкала оцінки когнітивної функції (ADAS-cog) [9], ADAS-cog+ (розширення ADAS-cog за допомогою 3 додаткових пунктів) [10], коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE) [11], тест на зорово-моторну координацію (Zahlen-Verbindungs-Test, геронтологічний варіант; ZVT-G) [12], шкала оцінки стану пацієнта на підставі враження лікаря і осіб, які доглядають за пацієнтами (CIBIC+) [13], або шкала загального клінічного враження (CGI) [14].

Деякі з аналізованих досліджень використовували аналіз спостережуваних випадків (ОС) як первинний аналіз (що відповідає «більш повному» аналізу в кінцевій точці часу), у той час як інші дослідження використовували метод перенесення даних останнього спостереження (LOCF) для заміни відсутніх значень.

Було вибрано 6 підходящих рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали застосування Церебролізіну в дозі 30 мл/добу з плацебо (табл. 1). У той час як усі дослідження включали 20 інфузій 30 мл Церебролізіну на добу протягом перших 4 тижнів, в одному дослідженні [7] після 8-тижневої перерви в застосуванні препарату був доданий цикл лікування з 20 інфузій, а в іншому дослідженні [5] після 4-тижневого періоду застосування 2 інфузій на тиждень лікування було продовжене ще на 8 тижнів. Середній вік пацієнтів варіював від 70,4 до 74,2 року, частка жінок становила від 50,3 до 70,7 %, а середній показник MMSE варіював між 15,7 [16] і 21,6 [15].

## Результати метааналізу

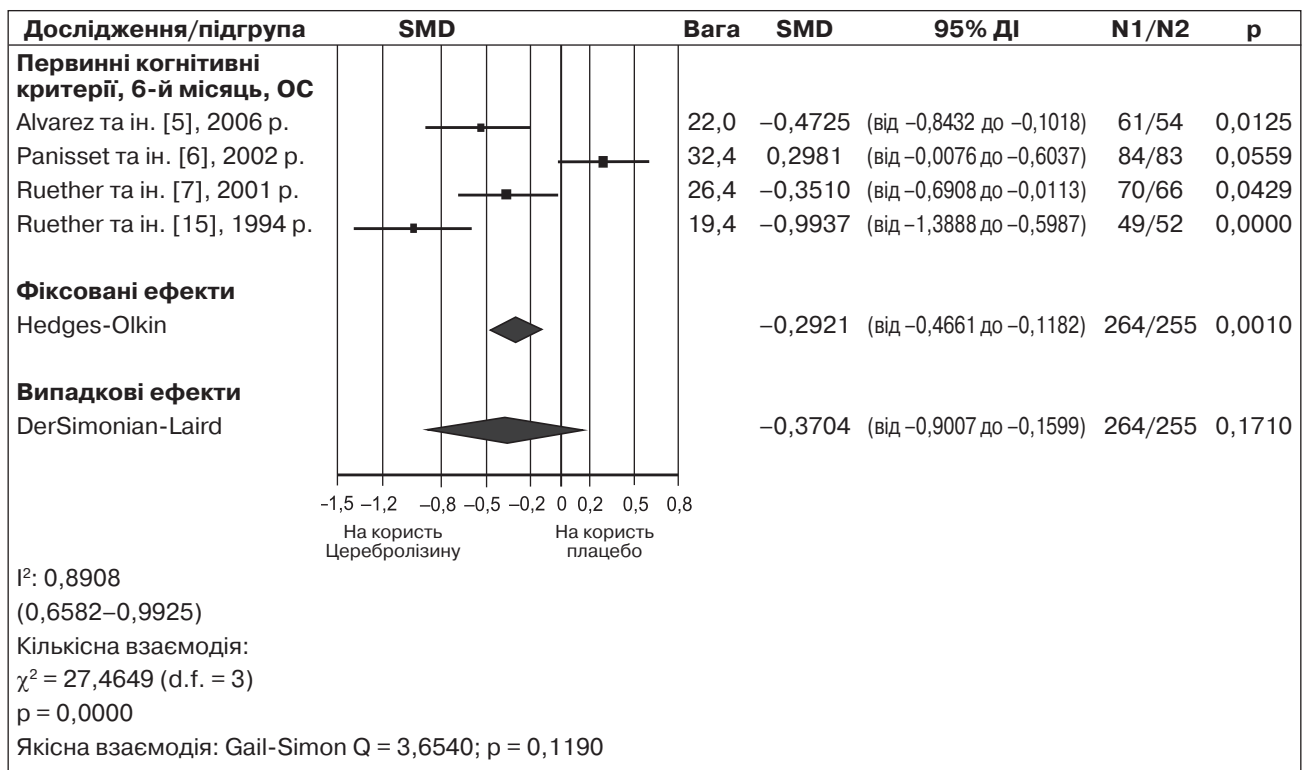
ОС-аналіз, що базувався на результатах 6 досліджень, продемонстрував, що в контексті первинних критеріїв когнітивної ефективності на 4-му тижні спостерігалась різниця  $-0,40$  бала (95% ДІ від  $-0,66$  до  $-0,13$ ;  $p = 0,0031$ ) на користь Церебролізину по-

рівняно з плацебо (SMD, ОС-аналіз; рис. 1). Аналіз через 6 місяців, що базувався на 4 дослідженнях, виявив порівнянну різницю  $-0,37$  бала (95% ДІ від  $-0,90$  до  $0,16$ ;  $p = 0,1710$ ), що знову говорить на користь Церебролізину, однак при цьому бракувало статистичної значущості (рис. 1).

**Таблиця 1. Характеристики рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих випробувань Церебролізину при ХА**

Випробування	Тривалість випробування	Інфузії <sup>a</sup> , n	Рандомізовані пацієнти, n	ІТТ-пацієнти (проліковані), n (%)	Валідна первинна когнітивна функція, n (%)		Валідні глобальні клінічні зміни, n (%)		Середній вік, роки	Жінки, %	Середній бал MMSE
					1-й місяць <sup>b</sup>	6-й місяць <sup>b</sup>	1-й місяць <sup>b</sup>	6-й місяць <sup>b</sup>			
Alvarez та ін. [5]	6 місяців	36	139	123 (88,5)	123 (100,0)	115 (93,5)	123 (100,0)	115 (93,5)	73,6	70,7	19,7
Panisset та ін. [6]	6 місяців	20	192	187 (97,4)	180 (96,3)	167 (89,3)	184 (98,4)	173 (92,5)	74,2	58,3	20,6
Ruether та ін. [7]	6 місяців	40	149	144 (96,6)	144 (100,0)	136 (94,4)	144 (100,0)	136 (94,4)	73,0	58,3	17,3
Ruether та ін. [15]	6 місяців	20	120	120 (100,0)	107 (89,2)	101 (84,2)	120 (100,0)	101 (84,2)	71,5	65,8	21,6
Bae та ін. [16]	4 тижні	20	53	53 (100,0)	53 (100,0)	с	53 (100,0)	с	71,6	66,2	15,7
Xiao та ін. [17]	4 тижні	20	157	157 (100,0)	156 (99,4)	с	156 (99,4)	с	70,4	50,3	19,0
Комбіновані дослідження	Різна	Різна кількість	810	784 (96,8) <sup>d</sup>	763 (97,3) <sup>e</sup>	519 (90,4) <sup>e</sup>	780 (99,5) <sup>e</sup>	525 (91,5) <sup>f</sup>	72,5	60,3	19,3

**Примітки:** <sup>a</sup> – пацієнти отримували плацебо або 30 мл/добу Церебролізину (кількість інфузій протягом періоду лікування); <sup>b</sup> – ОС із валідними даними щодо відповідної оцінки; <sup>c</sup> – загальна тривалість дослідження – 4 тижні; <sup>d</sup> – процентне відношення до всіх рандомізованих пацієнтів; <sup>e</sup> – процентне відношення до всіх ІТТ-пацієнтів; <sup>f</sup> – процентне відношення до всіх ІТТ-пацієнтів у 6-місячних дослідженнях (n = 574).



**Рисунок 1. Порівняння Церебролізину (30 мл/добу) з плацебо через 6 місяців, первинний показник когнітивного результату, зміна порівняно з вихідними значеннями, вираженість ефекту: SMD, ОС**

На додаток до однофакторного аналізу двох основних доменів (глобальна клінічна зміна й когнітивна функція) ці домени також оцінювали із застосуванням узагальнюючого багатовимірного спрямованого методу тестування (процедури Wei-Lachin як багатфакторної генералізації критерію Уїлкоксона — Манна — Уїтні), що відображає загальний стан пацієнтів із ХА на 4-му тижні (короткостроковий аналіз, рис. 2) і через 6 місяців (довгострокове спостереження, рис. 3).

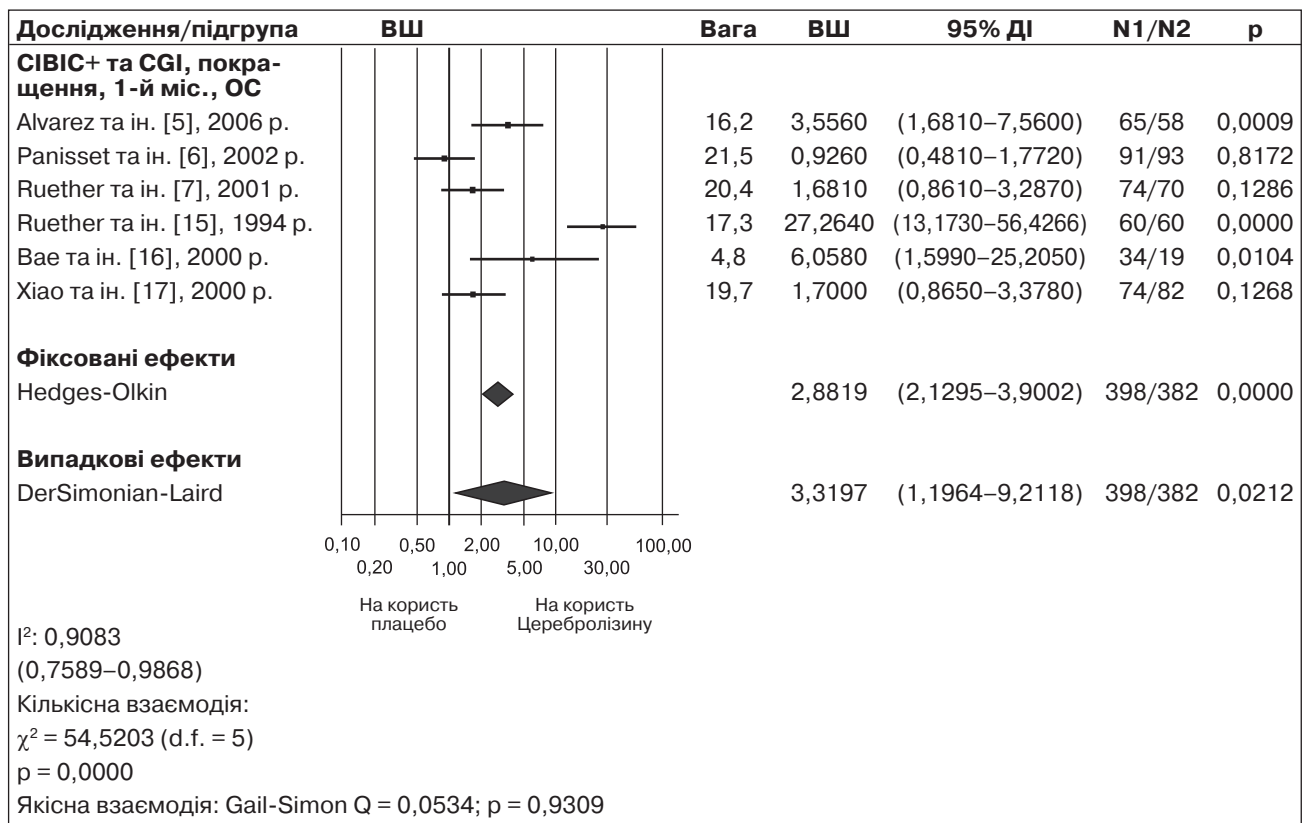
Як показано на рис. 4 і 5, більше ніж «невелика» перевага Церебролізину спостерігалась на 4-му тижні, а також через 6 місяців щодо критерію комбінованої ефективності ( $MW > 0,57$ ,  $p = 0,0006$  та  $0,0010$  відповідно; поєднання даних згідно з Wei-Lachin [38]). Виконаний як альтернатива LOCF-аналіз підтвердив результати ОС-аналізу (всі  $p < 0,01$ ). Два [5, 7] із 3 включених досліджень також демонструють незалежну значущість стосовно критеріїв комбінованої ефективності ( $p = 0,0005$  та  $0,0089$  на 4-му тижні;  $p = 0,0011$  та  $0,0040$  через 6 місяців), у той час як для 1-го дослідження [6] результати були статистично незначущими.

Для 4-тижневих досліджень у даних щодо захворюваності відзначалось переважання нульових результатів, обумовлене короткостроковим періодом спостереження, що утримує нас від висновків щодо безпеки на підставі ВШ. Таким чином, дані з безпеки та переносимості, засновані на метааналізі, будуть обговорюва-

тися тільки для 6-місячних досліджень IPD [5–7]. Порівняно з групою плацебо більша кількість пацієнтів, які отримували Церебролізину, завершила 6-місячні дослідження (93,4 проти 89,6 %). Загальний показник передчасного припинення з будь-якої причини становив 6,6 % для пацієнтів групи Церебролізину та 10,4 % для пацієнтів групи плацебо.

## Обговорення

Цей метааналіз охоплює результати 6 окремих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень Церебролізину в пацієнтів із легкою та помірною стадією ХА. Лікування із застосуванням Церебролізину призвело до отримання статистично значущої користі у двох основних доменах ефективності, які FDA пропонує вважати найважливішими: когнітивна та глобальна кінцева точки [21]. Оскільки в центрі уваги метааналізу перебували первинні показники результату й усі включені дослідження визначали когнітивну функцію та глобальну оцінку зміни як такі показники, ефекти Церебролізину на показники функціонування та поведінки не були включені в цей метааналіз (до того ж висока гетерогенність вторинних шкал та неповна звітність стосовно необхідних показників зробила виконання відповідного метааналізу спірним або неможливим). 6 досліджень у цьому метааналізі мали подібний дизайн й усі були плацебо-контрольованими подвійни-

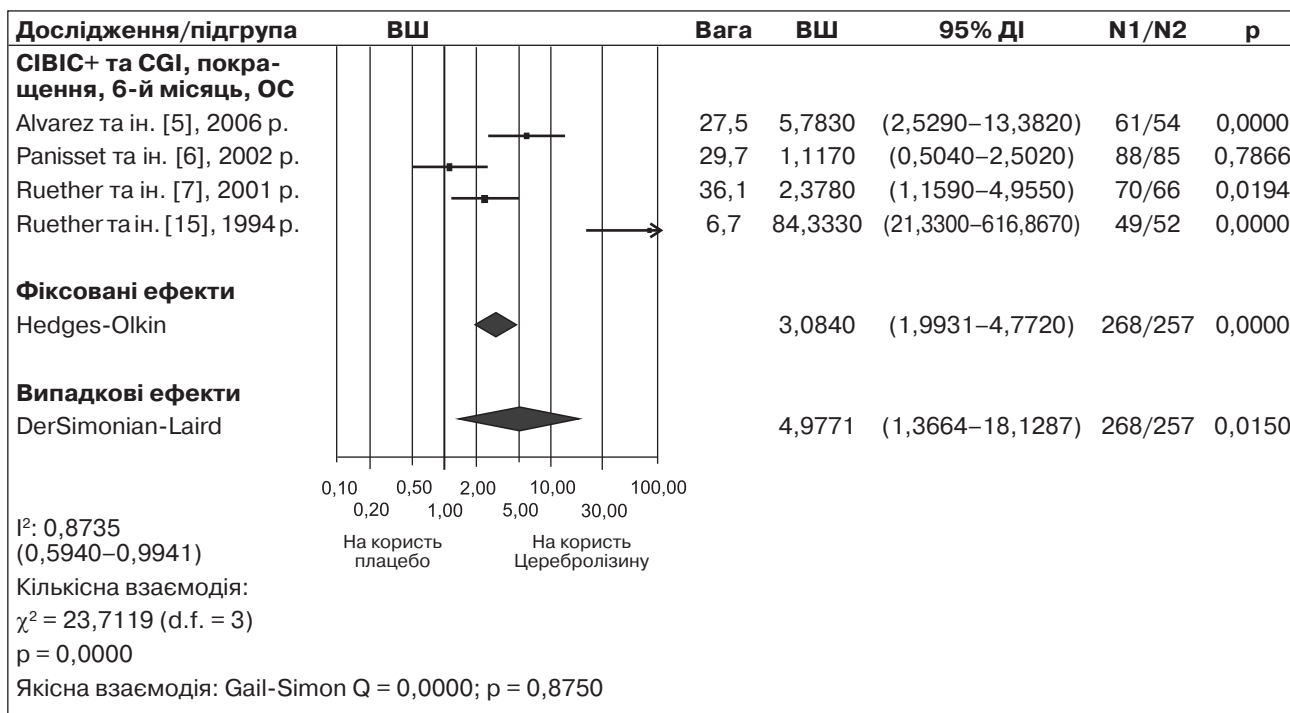


**Рисунок 2. Порівняння Церебролізину (30 мл/добу) з плацебо на 4-му тижні, глобальна клінічна зміна, вираженість ефекту: ВШ, ОС**

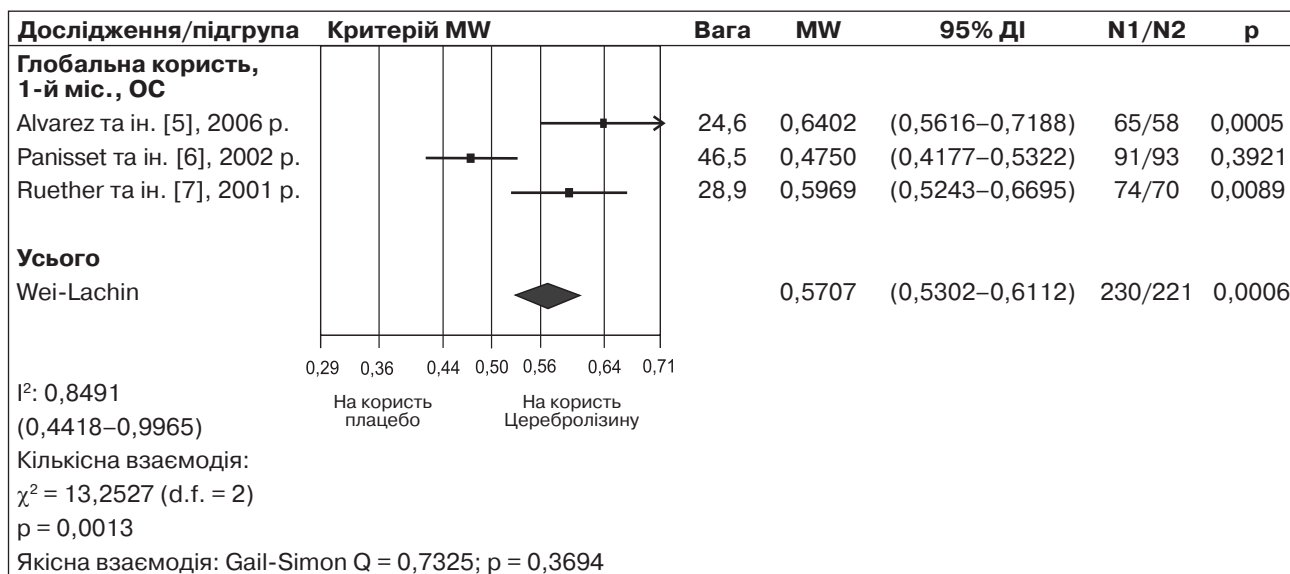
ми сліпими випробуваннями в паралельних групах, де період лікування з подвійним засліпленням становив щонайменше 4 тижні. Пацієнти в цих дослідженнях були рандомізовано поділені для отримання активного лікування або плацебо, а дослідницькі групи були збалансовані щодо віку, статі тощо. Стандартизована вираженість ефекту Церебролізину на когнітивний домен у чинному аналізі (SMD -0,37, ОС, 6-й місяць) була порівнянною з діапазоном, що спостерігався при

застосуванні інших засобів для лікування деменції [18, 20, 39–42]. Вираженість ефекту Церебролізину на глобальний домен (ВШ 4,98) за шкалою CIBIC+ (що сама по собі є показником клінічної значущості) або CGI обґрунтовує клінічну важливість користі для когнітивної функції. LOCF-аналіз показав подібну загальну вираженість ефекту.

Співвідношення «користь — ризик» Церебролізину можна вважати позитивним, що підтверджується



**Рисунок 3. Порівняння Церебролізину (30 мл/добу) з плацебо через 6 місяців, глобальна клінічна зміна, вираженість ефекту: ВШ, ОС**



**Рисунок 4. Порівняння Церебролізину (30 мл/добу) з плацебо на 4-му тижні, глобальна користь: комбінована клінічна зміна плюс первинний показник когнітивного результату (багатофакторні), вираженість ефекту: MW, ОС**

Дослідження/підгрупа	Критерій MW	Вага	MW	95% ДІ	N1/N2	p
<b>Глобальна користь, 6-й місяць, ОС</b>						
Alvarez та ін. [5], 2006 р.		22,1	0,6429	(0,5574–0,7285)	61/54	0,0011
Panisset та ін. [6], 2002 р.		48,1	0,4622	(0,4042–0,5202)	88/85	0,2015
Ruether та ін. [7], 2001 р.		29,8	0,6083	(0,5347–0,6820)	70/66	0,0040
<b>Усього</b>						
Wei-Lachin			0,5711	(0,5288–0,6134)	219/205	0,0010

$I^2: 0,8491$   
 (0,4418–0,9965)  
 Кількісна взаємодія:  
 $\chi^2 = 13,2527$  (d.f. = 2)  
 $p = 0,0013$   
 Якісна взаємодія: Gail-Simon Q = 1,6316;  $p = 0,2113$

**Рисунок 5. Порівняння Церебролізину (30 мл/добу) з плацебо через 6 місяців, глобальна користь: глобальна клінічна зміна плюс первинний показник когнітивного результату (багатофакторні), вираженість ефекту: MW, ОС**

NNT 2,9 для користі з урахуванням глобальної клінічної зміни через 6 місяців порівняно з найнижчим розрахованим NNT 501 для шкоди з урахуванням ризику («пацієнти, які передчасно призупинили свою участь через виникнення АЕ»). Що стосується результату багатовимірної аналізу через 6 місяців (когнітивна функція та глобальна клінічна зміна), показник NNT для користі становив 7,0 (NNT отримано за допомогою критерію Манна — Уїтні згідно з процедурою дослідників Краемег та ін. [43]).

## Висновки

Отже, результати метааналізу 6 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень продемонстрували корисний вплив Церебролізину порівняно з плацебо на глобальний клінічний стан та когнітивну функцію на 4-му тижні та через 6 місяців. Глобальна клінічна зміна продемонструвала статистичну значущість у короткостроковому аналізі (після 4 тижнів лікування), а також для довгострокового спостереження після 6 місяців. Це стосується ОС-аналізу, а також LOCF-аналізу чутливості.

Метааналіз даних щодо когнітивної функції відтворив результати, отримані для глобальної клінічної зміни в короткостроковому аналізі. У довгостроковому аналізі спостерігалася порівнянна вираженість ефекту, але йому бракувало статистичної значущості. Метааналіз глобальної користі (багатофакторний аналіз, що поєднував глобальну клінічну зміну та когнітивну функцію) продемонстрував статистично значущу перевагу Церебролізину порівняно з плацебо в усі моменти часу при проведенні ОС-аналізу, а також LOCF-аналізу як альтернативи ( $p < 0,01$ ). Показник NNT продемонстрував значну глобальну користь після 1-го місяця засто-

сування (ОС: генералізований показник NNT = 7,1), а також після 6 місяців (ОС: генералізований показник NNT = 7,0).

Що стосується даних із безпеки, були виявлені незначні відмінності, варіюючи навколо критеріїв рівності, щодо передчасного припинення через виникнення АЕ, пацієнтів із щонайменше 1 TEAE та пацієнтів із щонайменше 1 SAE (попереднє об'єднання даних всіх досліджень). У групі Церебролізину загальний показник передчасного припинення був дещо нижчим.

При порівнянні результатів цього метааналізу з результатами аналізу донепезилу [45] або мемантину [46] після застосування протягом 6 місяців Церебролізин можна розмістити з його ефектами на когнітивну функцію (SMD = 0,29 в моделі змішаних ефектів; SMD = 0,37 в моделі випадкових ефектів) між меншою вираженістю ефекту мемантину (SMD = 0,14) та більшою вираженістю ефекту донепезилу в дозі 10 мг (SMD = 0,5). Під час оцінки співвідношення «користь — ризик» порівняно з донепезилом було вирішено, що проблеми безпеки, пов'язані із застосуванням Церебролізину, були відсутні, у той час як кокранівський метааналіз відзначив суттєві проблеми безпеки при застосуванні донепезилу в дозі 10 мг.

Та все ж автори метааналізу зазначили необхідність проведення подальших досліджень із метою оцінки ефектів Церебролізину на когнітивну функцію й повсякденну діяльність при різних типах деменції. Можливість застосування Церебролізину як терапевтичного агента має бути розглянута клініцистами, які шукають варіанти лікування ХА легкого та помірного ступеня тяжкості, оскільки його також можна комбінувати із стандартними зареєстрованими лікарськими засобами, наприклад інгібіторами ацетилхолінестерази.



## Список літератури

1. Alvarez X.A., Fuentes P. *Cerebrolysin in Alzheimer's disease* // *Drugs Today (Barc.)* 2011; 47: 487-513.
2. Plosker G.L., Gauthier S. *Spotlight on Cerebrolysin in dementia* // *CNS Drugs* 2010; 24: 263-266.
3. Young W. *Cerebrolysin review. Originally posted April 1, 2006 (minor revisions February 10, 2009).* <https://wiseyoung.wordpress.com/2009/02/10/271/>
4. Fragoso Y.D., Dantas D.C. *Cerebrolysin for Alzheimer's disease* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 3: CD003801.
5. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sampedro 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. Neurol.* 2006; 13: 46-54.
6. 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.* 2002; 109: 1089-1104.
7. 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.* 2001; 16: 253-263.
8. Riley R.D., Lambert P.C., Abo-Zaid G. *Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting* // *BMJ* 2010; 340: c221.
9. Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. *A new rating scale for Alzheimer's disease* // *Am. J. Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
10. Mohs R.C., Knopman D., Petersen R.C., Ferris S.H., Ernesto C., Grundman M. et al. *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.
11. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». *A practical method for grading the state of patients for the clinician* // *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189-198.
12. Oswald W.D., Fleischmann U.M. *Das Nürnberger-Alters-Inventar NAI.* — Göttingen, Hogrefe, 1986.
13. Knopman D.S., Knap M.J., Gracon S.I., Davis C.S. *The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease* // *Neurology* 1994; 44: 2315-2321.
14. Guy W. *028 CGI: Clinical global impressions* // *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised* / W. Guy (ed). — National Institute of Mental Health, Rockville, 1976. — P. 217-222.
15. Ruether 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: 32-40.
16. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K., Hoon Oh.B., Choi K.G., Lee H.S. et al. *A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease* // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 1566-1571.
17. Xiao S.F., Yan H.Q., Yao P.F.; *Cerebrolysin Study Group: Efficacy of FPF 1070 (Cerebrolysin) in patients with Alzheimer's disease* // *Clin. Drug Investig.* 2000; 19: 43-53.
18. Birks J.S., Harvey R. *Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD001190.
19. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. (updated March 2011)* // *The Cochrane Collaboration, 2011.*
20. IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A.* — IQWiG, Köln, 2007.
21. Katz R. *FDA: evidentiary standards for drug development and approval* // *NeuroRx* 2004; 1: 307-316.
22. Wei L.J., Lachin J.M. *Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations* // *J. Am. Stat. Assoc.* 1984; 79: 653-661.
23. Lachin J.M. *Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations* // *Stat. Med.* 1992; 11: 1151-1170.
24. Dmitrienko A., Tamhane A.C., Bretz F. (eds): *Multiple Testing Problems in Pharmaceutical Statistics.* Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2010.
25. Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. *An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment* // *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1728-1733.
26. Cook R.J., Sackett D.L. *The number needed to treat: a clinically useful measure of effect* // *BMJ* 1995; 310: 452-454.
27. Altman D.G. *Confidence intervals for the number needed to treat* // *BMJ* 1998; 317: 1309-1312.
28. Guyatt G.H., Juniper E.F., Walter S.D., Griffith L.E., Goldstein R.S. *Interpreting treatment effects in randomised trials* // *BMJ* 1998; 316: 690-693.
29. Walter S.D. *Number needed to treat (NNT): estimation of a measure of clinical benefit* // *Stat. Med.* 2001; 20: 3947-3962.
30. Altman D.G., Andersen P.K. *Calculating the number needed to treat where the outcome is time to an event* // *BMJ* 1999; 319: 1492-1495.
31. Altman D.G., Schulz K.F., Moher D., Egger M., Davidoff F., Elbourne D. et al. *The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration* // *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 663-694.
32. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D.; *CONSORT Group: CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials* // *BMC Med.* 2010; 8: 18.
33. Gail M., Simon R. *Testing for qualitative interactions between treatment effects and patient subsets* // *Biometrics* 1985; 41: 361-372.
34. DerSimonian R., Laird N. *Meta-analysis in clinical trials* // *Control. Clin. Trials* 1986; 7: 177-188.
35. Chang B., Lowenstein D. *Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Appendix I: Definitions for classification of evidence* // *Neurology* 2003; 60: 10-16.
36. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche C., Ioannidis J.P.A. *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and metaanalyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration* // *BMJ* 2009; 339: b2700.
37. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. *Measuring gain in the evaluation of medical technology. The probability of a better outcome* // *Int. J. Technol. Assess Health Care* 1988; 4: 637-642.
38. Lachin J.M. *Biostatistical Methods: The Assessment of Relative Risks.* — New York, John Wiley and Sons, 2000.
39. Birks J., Grimley Evans J., Iakovidou V. et al. *Rivastigmine for Alzheimer's disease* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD001191.

40. Loy C., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD001747.

41. Areosa S.A., Sherriff F. Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD0033154.

42. Doody R.S., Tariot P.N., Pfeiffer E., Olin J.T., Graham S.M. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement* 2007; 3: 7-17.

43. Kraemer H.C., Morgan G.A., Leech N.L., Gliner J.A., Vaske J.J., Harmon R.J. Measures of clinical significance // *J. Am. Acad Child Adolesc. Psychiatry* 2003; 42: 1524-1529.

44. Wei Z.H., He Q.B., Wang H., Su B.H., Chen H.Z. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease // *J. Neural. Transm.* 2007; 114: 629-634.

45. Birks J., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD001190.

46. McShane R., Areosa S.A., Minakaran N. Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD003154.

Підготувала  
Наталія КУПРІНЕНКО ■

Куприненко Н.В.

### Церебролизин в лечении легкой и умеренной степени тяжести болезни Альцгеймера

**Резюме.** В статье приводится обзор недавно опубликованного метаанализа рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний Церебролизина у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести болезни Альцгеймера, проведенного группой авторов во главе с S. Gauthier. Этот метаанализ доказывает, что Церебролизин имеет общий полезный эффект и благоприятное соотношение

пользы и риска у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести болезни Альцгеймера. Возможность применения Церебролизина в качестве терапевтического средства должна быть рассмотрена врачами, которые ищут варианты лечения болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени тяжести.

**Ключевые слова:** Церебролизин; легкая и умеренная степень тяжести болезни Альцгеймера; метаанализ

N.V. Kuprinenko

### Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

**Summary.** The article provides an overview of the recently published meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials with Cerebrolysin in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease, carried out by a group of authors headed by S. Gauthier. This meta-analysis shows that Cerebrolysin has an overall beneficial effect and a favorable benefit-risk ratio in

patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. The possibility of using Cerebrolysin as a therapeutic agent should be considered by physicians, who are looking for treatment options for mild-to-moderate Alzheimer's disease.

**Key words:** Cerebrolysin; mild-to-moderate Alzheimer's disease; meta-analysis