

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА у пациентов с болезнью Альцгеймера

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

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

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

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

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

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

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

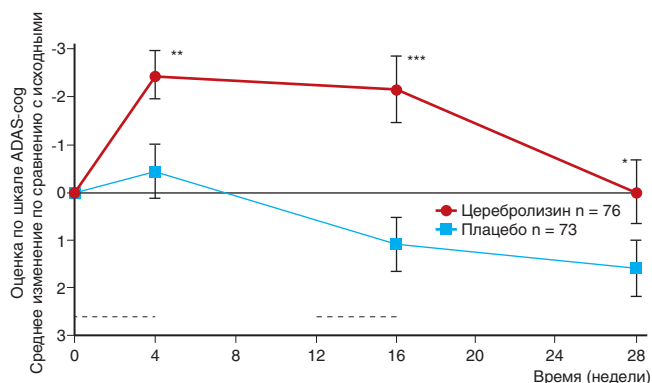
| Исследования | n (церебролизин/плацебо) | Группы | Лечение | Дозы | Основные методики оценки результатов |
|---|--|---|---------------------------|-------------|---|
| Alvarez et al., 2006 и 2011 (определение дозы) | 279 (10 мл: 69; 30 мл: 70; 60 мл: 71/69) | Церебролизин 0,9% NaCl | 12 недель | 10/30/60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

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

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

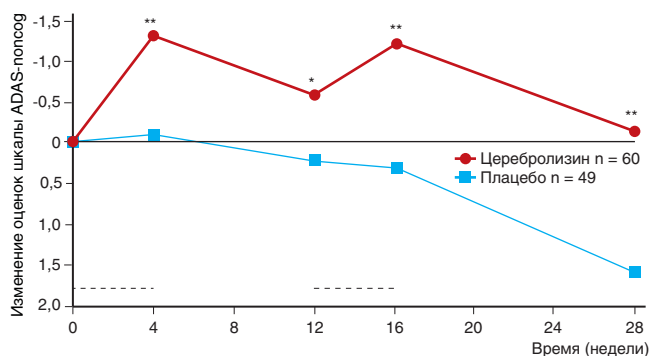
завершилось на 16-й неделе, однако для изучения потенциальных стабилизирующих эффектов церебролизина катамнестические обследования проводились на 28-й неделе после начала и через 3 месяца после последнего приема активного препарата. Основными методиками оценки результата были шкалы CGI и ADAS-cog. Исходные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

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



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

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

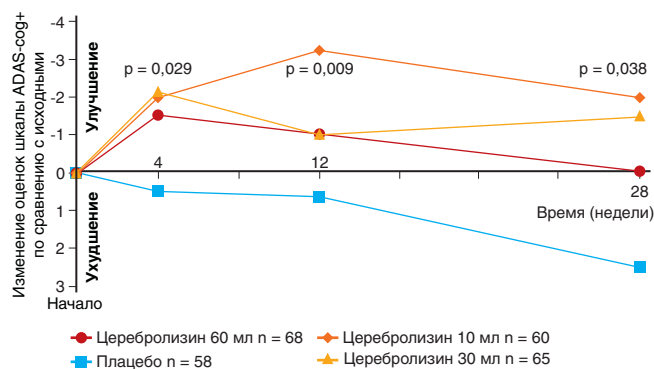


Легкая/умеренная БА определялась по MMSE < 20 баллов. Отрицательные значения различий указывают на улучшение; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. (Ruether E. et al. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled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

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

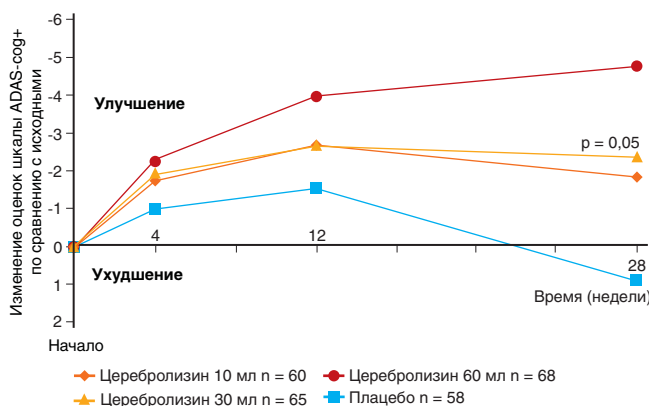
пациенты группы церебролизина значительно превосходили такую же группу плацебо, а улучшение у них было более заметным на 16-й и 28-й неделях. По причине более выраженного ухудшения у больных, принимавших плацебо, разность препарат/плацебо была несколько большей к 16-й и 28-й неделям по сравнению со всей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

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



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

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



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

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

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

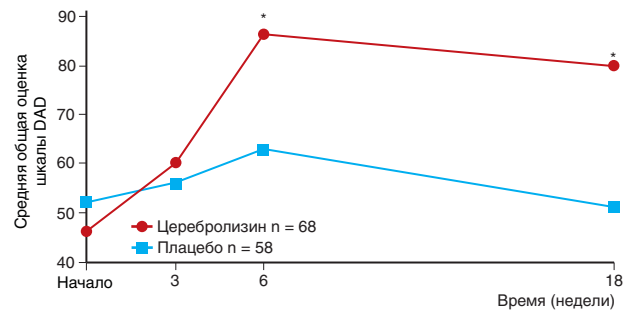
на то, что пациенты, получавшие 10 мл церебролизина, имели вероятность достижения ответа по шкале ADAS-cog+ в 2,24 раза выше, чем в группе плацебо.

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

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

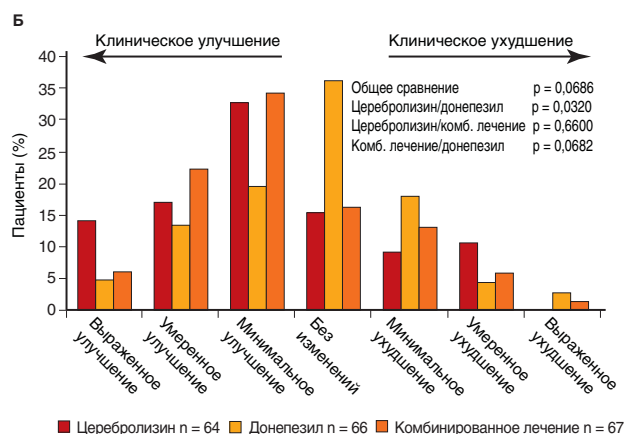
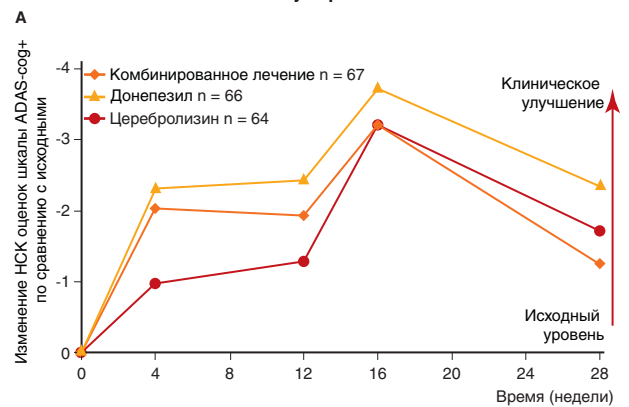
Таким образом, эти данные свидетельствуют об обратной зависимости терапевтического эффекта от дозы церебролизина при легкой/умеренной БА с максимальной эффективностью дозировок 10 и 30 мл. В соответствии с полученными результатами авторы пришли к выводу, что диапазон доз 10-30 мл является самым оптимальным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

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



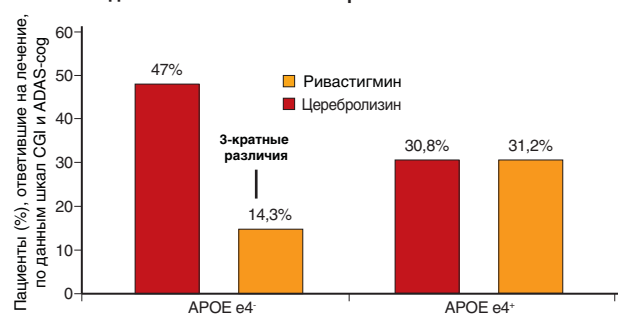
Диапазон оценок по MMSE 14-25 баллов. Более высокие оценки DAD указывают на более высокий уровень функционирования. Анализ намерений лечения; * - $p < 0,05$; n = 60. (Muresanu D.F. et al. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Выводы

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

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

Подготовил **Станислав Костюченко**

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

