


Церебролізин®

МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ НЕЙРОТРОФІЧНИЙ ПРЕПАРАТ

- ✧ Ургентна нейропротекція
- ✧ Розширена нейрорегенерація



Лікування порушення
когнітивних функцій
та деменції



Церебролізин® (CEREBROLYSIN®)

Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізину (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання до застосування:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, зокрема хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стани після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції у зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відмічаються рідко (>1/10000 – <1/1000) або мають місце поодинокі випадки (<1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє покращенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: №UA/9989/01/01 від 18.03.2014.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НЕЙРОТРОФІНІВ	7
РОЛЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ЯКОСТІ НЕЙРОТРОФІЧНОГО ЛІКУВАННЯ	14
МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ПРИ ДЕМЕНЦІЇ.....	19
НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ	20
ЦЕРЕБРОЛІЗИН ПРИГНІЧУЄ АПОПТОЗ	21
Церебrolізін знижує апоптоз шляхом модуляції нейрозапалення, ексайтотоксичності та виробництва вільних радикалів	27
Церебrolізін безпосередньо модулює елементи апоптотичного каскаду.....	30
НЕЙРОРЕПАРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ	35
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА	40
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ЛІКУВАННІ СУДИННОЇ ДЕМЕНЦІЇ	59
ЦЕРЕБРОЛІЗИН У ПРОФІЛАКТИЦІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПІСЛЯ ТРАВМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	67

ВСТУП

Існують дві концепції модифікуючого фармакологічного впливу на гострі та хронічні неврологічні порушення:

Нейропротекція: пригнічення патофізіологічних механізмів, що призводять до непрямих уражень ЦНС

та

Нейрорегенерація: стимуляція природного самовідновлення нервової тканини

^{1,2,4,5}Протягом багатьох років нейропротекторні стратегії безперервно вивчалися у дослідницьких лабораторіях та клінічній практиці.

^{3,8}Наразі з'являється все більше доказів того, що у такому надскладному середовищі, яким є центральна нервова система, блокування одного конкретного патофізіологічного механізму, наприклад, глутаматної цитотоксичності (яка призводить до загибелі клітин), недостатньо для захисту нервової тканини.

⁶Альтернативний терапевтичний підхід пропонує використовувати препарати комплексної дії, які є одночасно і нейропротекторами, і стимуляторами нейрорегенерації. Більше того, для більш безпечного лікування такі мультимодальні препарати здатні використовувати природні захисні механізми, які активізуються в уражених тканинах. Ці еволюційно вдосконалені механізми сприяють структурно-функціональному відновленню після пошкодження.
^{7,8}Подібність між захисними механізмами людини і тварини може стати надійним підґрунтям для подальшої розробки нових медичних препаратів. Стимуляція процесів природного відновлення здібна покращити клінічні результати без значних побічних ефектів (мал. 1).

Мал. 1. Ендогенна захисна активність (ЕЗА) як мета лікування деменції. Фармакологічна стимуляція ЕЗА призводить до відповідної/безпечної нейропротекції та репарації ураженого мозку.



⁹Церебролізін є нейротрофічним препаратом мультимодальної дії, який довів свої нейропротекторні та нейрорегенеративні властивості за результатами досліджень різних неврологічних захворювань. Виявлено, що він діє через посилення ендогенної захисної активності ЦНС. Наразі проводиться вивчення Церебролізіну в рамках масштабних міжнародних багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень за основними неврологічними показаннями (інсульт, черепно-мозкова травма та деменція). Зазначене вивчення сприятиме пошуку відповідей на надзвичайно важливі, але досі не вирішені питання щодо найбільш ефективного лікування із використанням цього нейротрофічного засобу.

Ця монографія надає наукове та практичне клінічне обґрунтування нейротрофічного лікування різних форм порушення когнітивних функцій та деменції із застосуванням Церебролізіну. Основні дані, що представлені, надають змогу ознайомитися із наявним клінічними доказами та досвідом лікування за допомогою Церебролізіну.

1. Auriel E., Bronstein N.M., Neuroprotection in acute ischemic stroke – current status, Brain Recovery Review Series, J. Cell. Mol. Med. 2010;Vol14;No9:2200–2202
2. Bähr M., Neuroprotection, John Wiley & Sons 2006
3. Labiche L.A. and Grotta J.C., Clinical Trials For Cytoprotection In Stroke, NeuroRx®: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics
4. Gould T.W. and Oppenheim R.W., Motor Neuron Trophic Factors: Therapeutic Use in ALS?, Brain Res Rev 2011;June24; 67(1–2):1–39
5. Rubinsztein D.C., The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration, Nature 2006; 443(7113): 780–786
6. Chopp M. and Li Y., Stimulation of Plasticity and Functional Recovery After Stroke – Cell-based and Pharmacological Therapy, European Neurological Review, 2011;6(2):97–100
7. Liu X.D., Liu P.C., Santoro N., Thiele D.J., Conservation of a stress response: human heat shock transcription factors functionally substitute for yeast HSF, EmBO J. 1997;Nov3;16(21):6466–77
8. Holmes D., Size isn't everything, comparatively speaking, Lancet Neurology, 2012;Vol11:844–845
9. Bornstein N., Poon W.S., Allegri R.F., Guekht A., Masliah E., Dhez-Tejedor E., Thome J., Doppler E., Cerebrolysin: a review of a neurotrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders, Drugs of Today 2012, 48(Supplement A):43–61

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НЕЙРОТРОФІНІВ

¹Нейротрофіни вважаються важливою складовою в процесі розробки стратегій мультимодального лікування нервових захворювань, таких як інсульт, черепно-мозкові травми та різні форми нейродегенерації. Церебrolізін – рецептурний лікарський засіб, що є комплексом очищених низькомолекулярних пептидів, отриманих з мозкової речовини. Церебrolізін присутній в клінічній практиці більш ніж 50 країн світу.

Для того, щоб зрозуміти принцип дії Церебrolізіну, спершу необхідно окреслити значення нейротрофінів для нервової системи.^{2,3,4,5}Наукові джерела містять докладну інформацію щодо функцій нейротрофінів у нейробіології та ролі, яку вони відіграють в процесі лікування різних хвороб. В цій монографії буде зазначено тільки найважливіші та клінічно релевантні властивості нейротрофінів у неврологічній практиці.

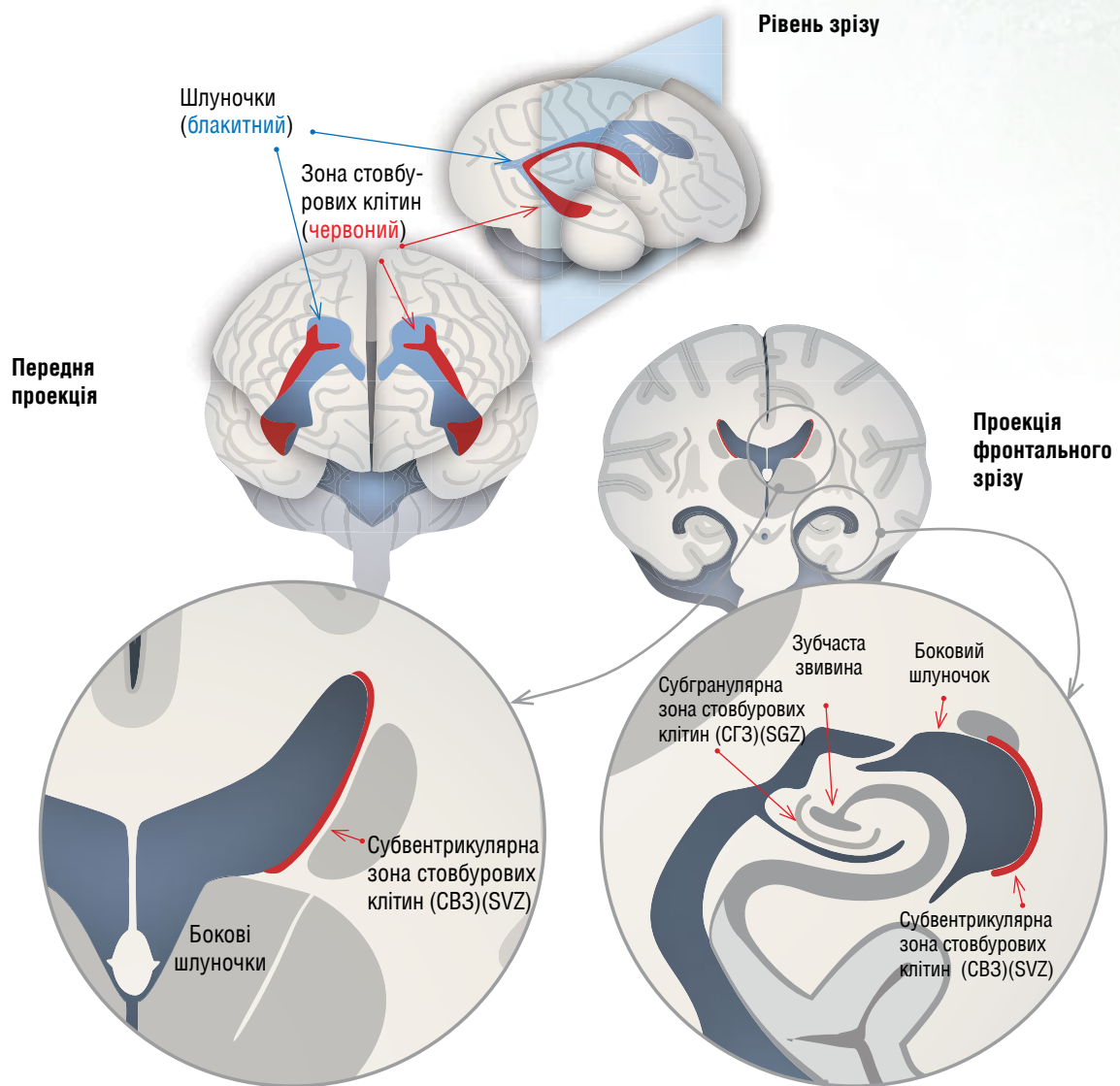
Нейротрофіни, або нейротрофічні фактори (НТФ) – сигнальні молекули, які є частиною фундаментальних біологічних процесів, що регулюють розвиток та належне функціонування центральної та периферичної нервової системи (мал. 1). Вони належать до факторів росту – ендогенних білків, що переносять сигнали різним типам нервових клітин, впливаючи на їхній ріст, з'єднання, міграцію, диференціацію та виживання. У зародковий період майже половина постмітотичних нейронів, що розвиваються, гинуть у морфологічному процесі апоптозу. Решта клітин, тобто зрілі нейрони, виживають завдяки впливу нейротрофінів. Регульоване утворення та вивільнення нейротрофінів забезпечує виконання програми розвитку та відновлення нервової системи. Зокрема, нейротрофіни стимулюють синаптопластичність, контролюють апоптотичні процеси в ЦНС, керують диференціацією клітин-попередників нейронів у процесі нейрогенезу, в тому числі у пошкодженій нервовій тканині.

Мал. 1. Основні функції нейротрофінів у нервовій системі.



Хоча переважна більшість нейронів мозку утворюється внутрішньоутробно, частини зрілого мозку (наприклад, гранулярна зона зубчастої звивини гіпокампа та субвентрикулярна зона бокових шлуночків головного мозку (мал. 2) зберігають здатність вирощувати нові нейрони з нервових стовбурових клітин. Цей процес, відомий як нейрогенез, стимулюється та контролюється нейротрофінами, які, керуючи експресією генів, забезпечують утворення нових нейронів за належним фенотипом.

Мал. 2. Нейрогенні зони головного мозку дорослої людини.



Субгранулярна зона зубчастої звивини (гіпокампа)

Субвентрикулярна зона бокових шлуночків головного мозку

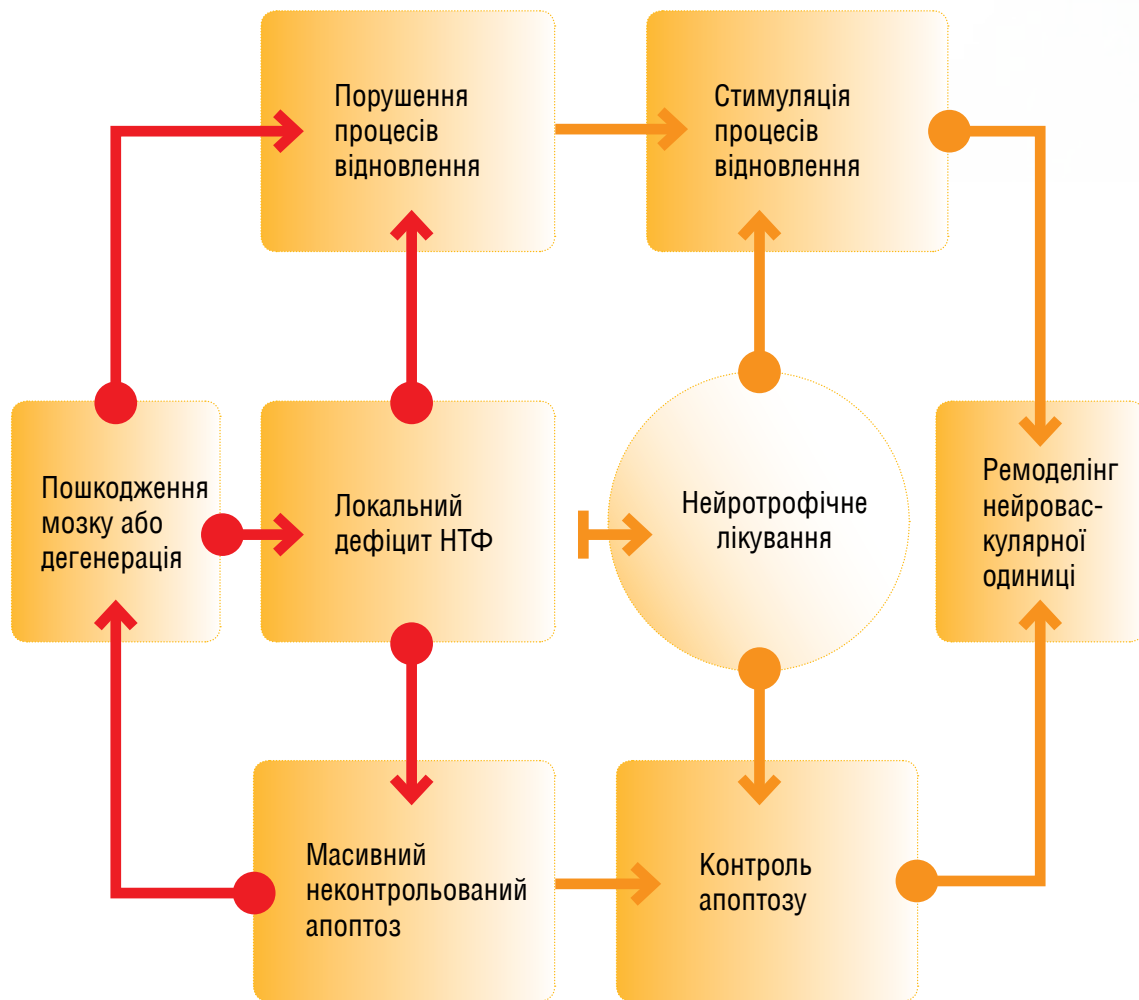
Існують переконливі докази принципового значення нейротрофічних факторів у процесах виживання та відновлення нейронних мереж після гострого або хронічного ушкодження, коли НТФ запобігають масивному апоптозу нейронів.^{6,7} Результати останніх досліджень довели, що нейротрофіни є важливою регулюючою складовою системи природного ендогенного захисту ЦНС (мал. 3).

Мал. 3. Нейротрофічна регуляція процесів нейрогенеративності.



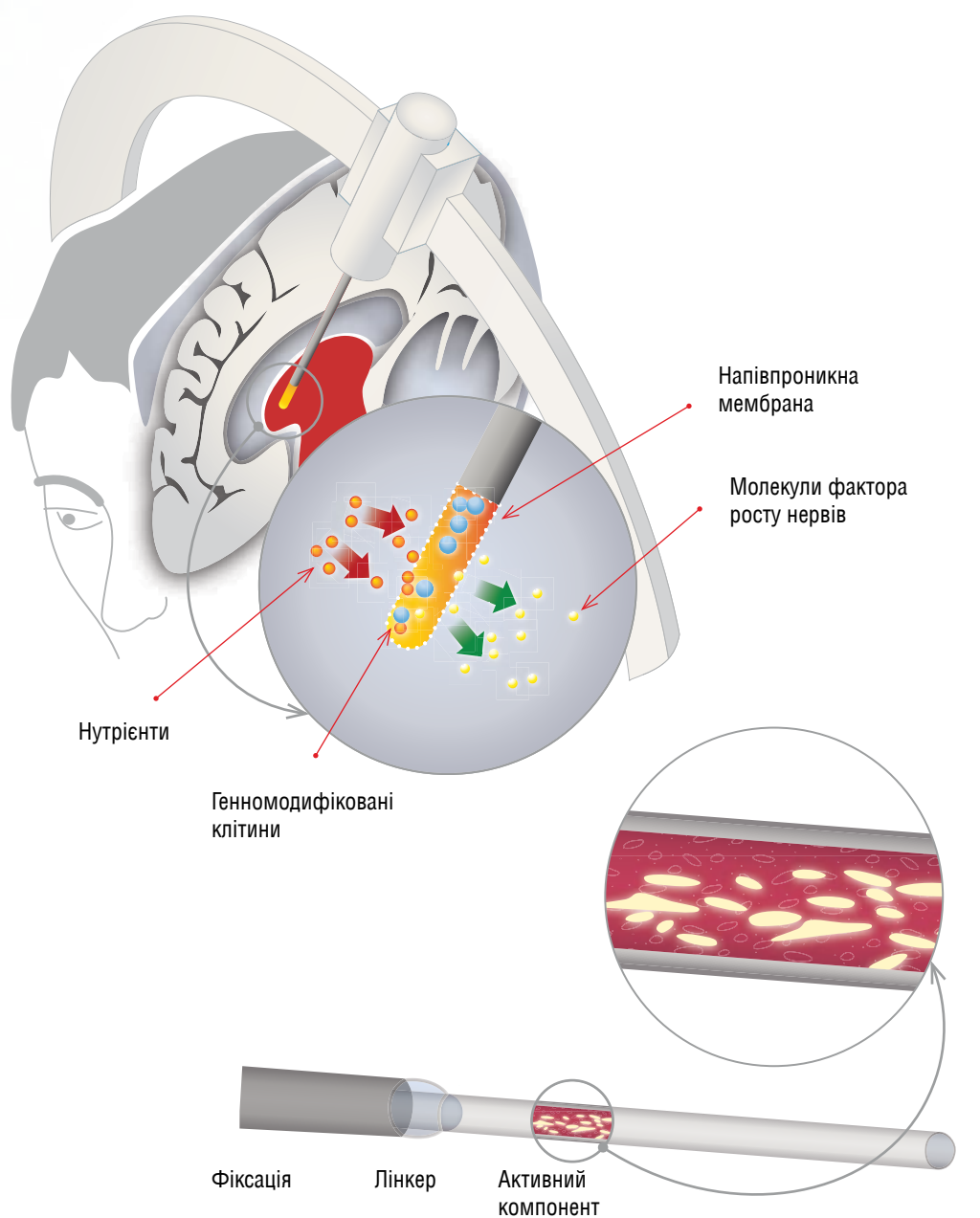
⁷Ця захисна дія виявляється важливою складовою самовідновлення, наприклад, у пацієнтів з інсультом. ^{7,8,9}Після ішемічного ураження активується специфічний комплекс генів. Більшість цих генів пов'язана із процесами розвитку ЦНС, що регулюються нейротрофінами. Модулюючим механізмом такого розвитку є сигнальний шлях гена Sonic Hedgehog (Shh). Нейрофізіологічна активність ЦНС стимулюється НТФ та іншими сигнальними молекулами. ^{10,11,12}Дефіцит синтезу НТФ (наприклад, при нейродегенеративних захворюваннях), призводить до формування порочного кола і прогресуючого нейронального ушкодження. ^{5,8,11}Тому стратегії, спрямовані на нормалізацію синтезу ендогенних нейротрофічних факторів, вважаються особливо перспективними в лікуванні складних неврологічних захворювань (мал. 4).

Мал. 4. Нейротрофічна терапія запобігає локальній недостатності ендогенних нейротрофінів, модулює апоптоз, стимулює процеси відновлення.



^{5,10}Дебати щодо оптимальних клінічних протоколів використання препаратів тривають. Головною перешкодою у розробці стратегій нейротрофічного лікування є непрохідність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) для таких великих білкових молекул, як нейротрофіни. Тобто для належного клінічного ефекту нейротрофічної терапії склад НТФ-препарату, мала молекулярна маса нейропептидів та належний спосіб введення є найбільш критичними умовами (мал. 5).

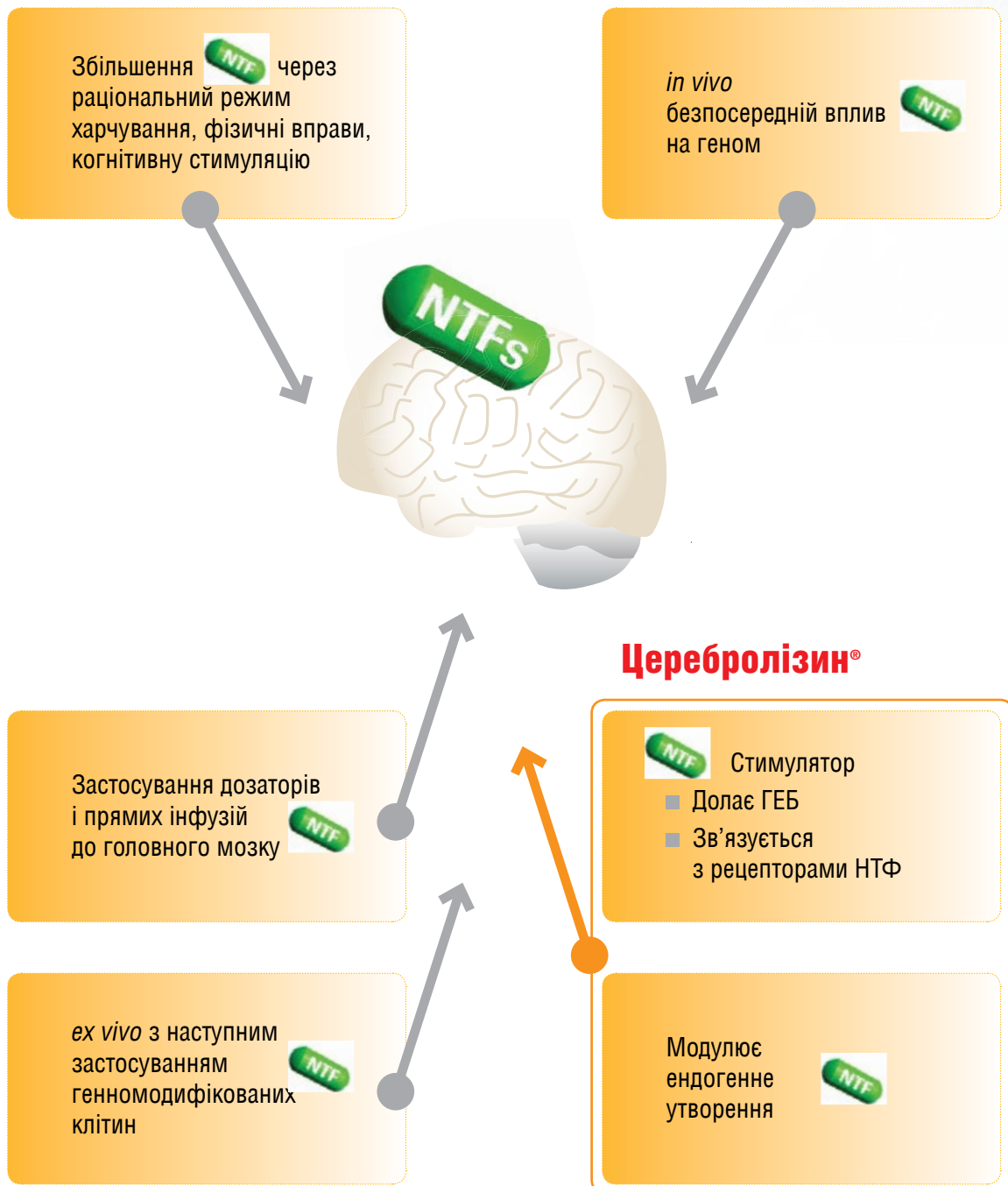
Мал. 5. Експериментальне лікування пацієнтів із хворобою Альцгеймера генномодифікованими клітинами, що інтенсивно синтезують фактор росту нервів (neuro growth factor – NGF).



(з дозволу Angel Cedazo-Minguez, Каролінський Інститут, Стокгольм)

Єдиним вирішенням цієї проблеми є використання засобів, здатних долати ГЕБ, імітувати дію природних нейротрофічних факторів та стимулювати синтез нейротрофінів в ураженій тканині. Мал. 6 візуалізує стратегію нейротрофічної терапії.

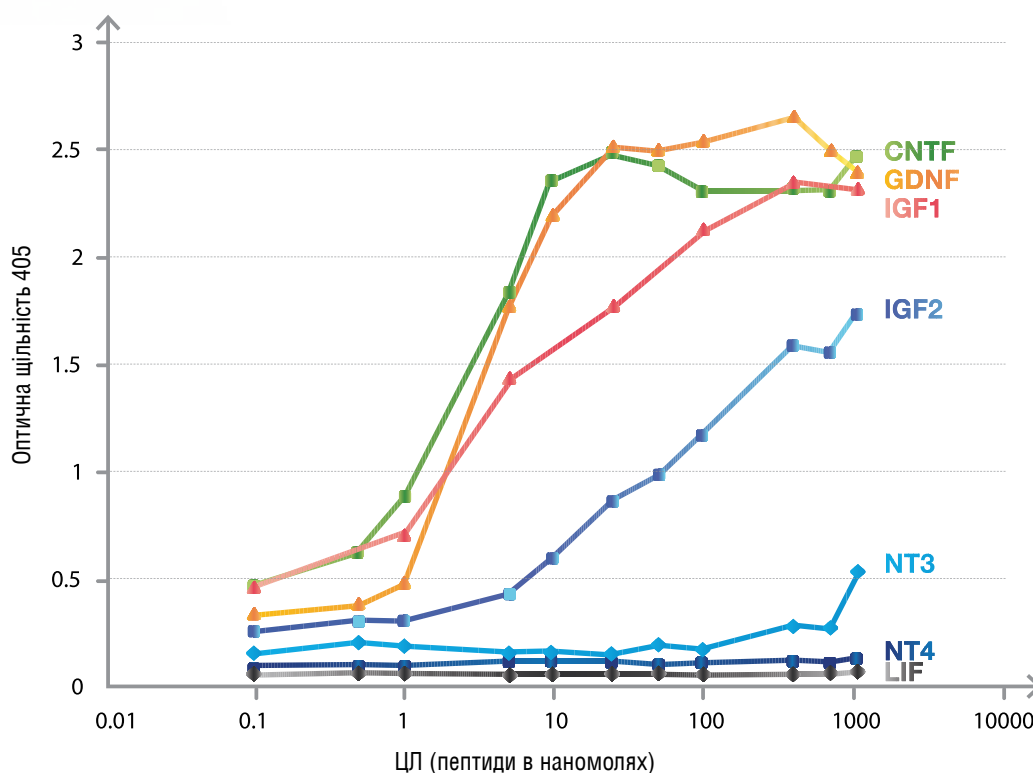
Мал. 6. ¹³Огляд наявних та експериментальних нейротрофічних стратегій лікування. Терапія Церебролізином належить до стратегій, що активно застосовуються.



РОЛЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ЯКОСТІ НЕЙРОТРОФІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Церебралізін належить до групи нейтрофічних препаратів – стимуляторів синтезу ендогенних нейротрофінів (мал. 6). Його нейропептиди здатні проникати через ГЕБ при парентеральному введенні. Останні дослідження довели, що Церебралізін стимулює утворення ключових нейротрофінів у ендотеліальних клітинах. Завдяки цьому нейротрофічна терапія Церебралізином визнана ефективною та обґрунтованою при деяких неврологічних хворобах. Переваги Церебралізіну перевірені майже 60 роками клінічного застосування.^{14,15,16} Проте детальний опис механізму його нейротрофічної дії та ролі у лікуванні неврологічних захворювань з'явився тільки нещодавно.

Мал. 7. ¹⁷Фрагменти НТФ, виявлені у Церебралізині (метод ELISA визначає склад пептидів Церебралізіну за допомогою специфічних помічених антитіл до НТФ).



CNTF – Циліарний нейротрофічний фактор

GDNF – Гліальний нейротрофічний фактор

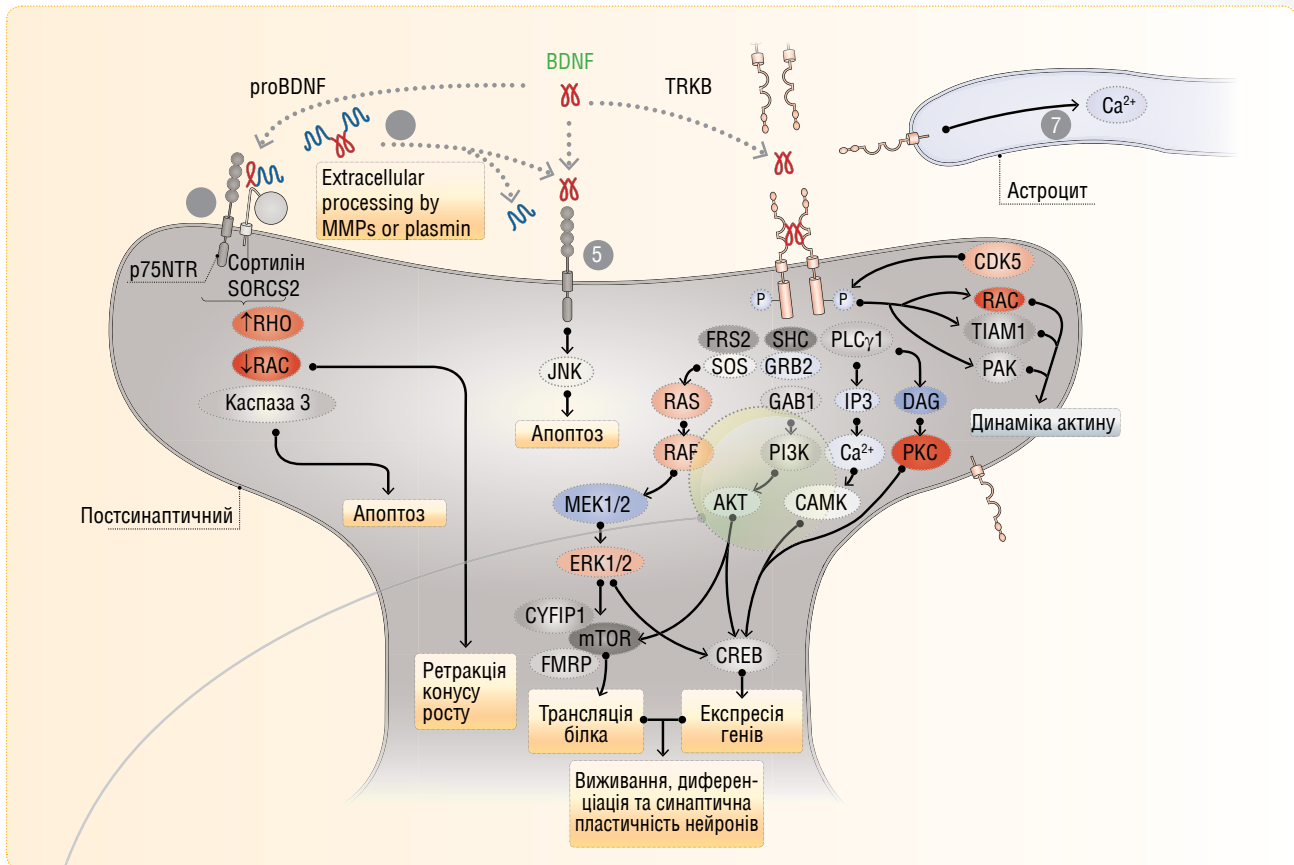
IGF1 – Інсуліноподібний фактор росту 1

IGF2 – Інсуліноподібний фактор росту 2

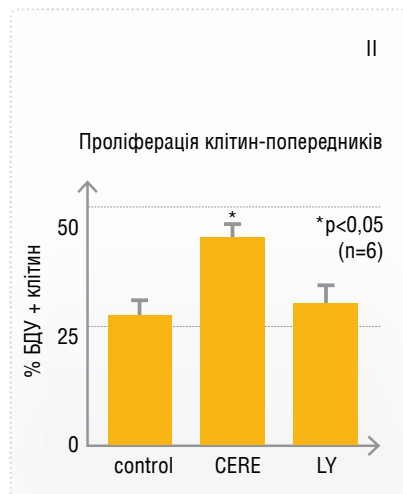
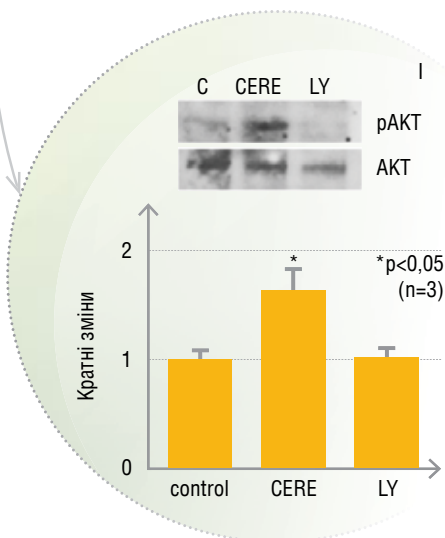
¹⁷Препарат Церебралізін містить активні компоненти декількох ендогенних нейротрофічних факторів (мал. 7), які забезпечують взаємодію із нейротрофічними сигнальними шляхами. Ці нейропептиди і є основними активними складовими Церебралізіну.^{17,18,19,20,21,23} Церебралізін належить до нейротрофічних лікарських засобів саме тому, що він імітує дію ендогенних нейротрофінів (мал. 8 А та Б).

Мал. 8. Церебролізін стимулює нейротрофічну регуляцію у нервовій тканині.

А. Нейротрофіни діють за допомогою комплексу ²PI3K/АКТ (фосфоінозитол-3-кіназа/ протеїнкіназа В), який керує нейротрофічним сигналіngом у клітині та модулює експресію генів на рівні трансляції білка. Таким чином забезпечуються ендogenous ефекти нейропротекції та нейрорепарації у тканині мозку (видозмінено з дозволу Nature Publishing Group, авторське право 2014).



Б. ²⁷Церебролізін стимулює комплекс PI3K/АКТ – основний компонент нейротрофічного сигнального шляху.



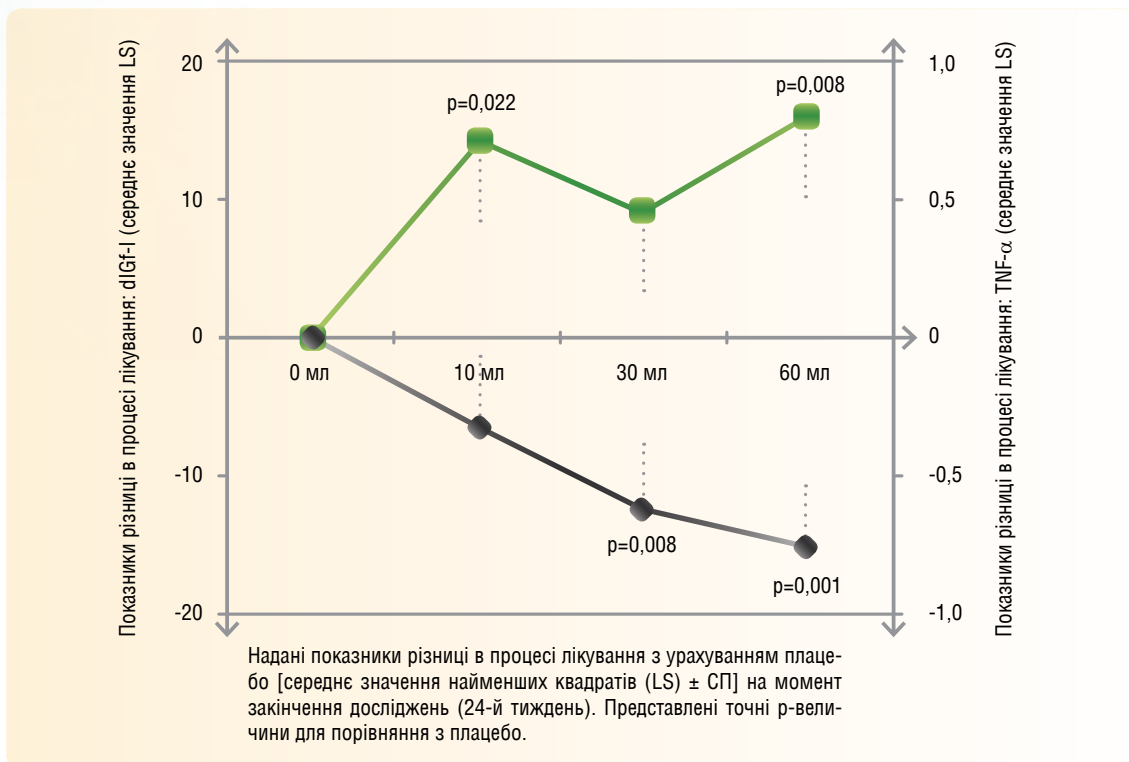
I. Вестерн-блотинг та кількісний аналіз дослідження Церебролізін-залежної активації протеїнкінази В за наявності та відсутності LY.

II. Кількісний аналіз Церебролізін-індукованого нейрогенезу за наявності та відсутності LY.

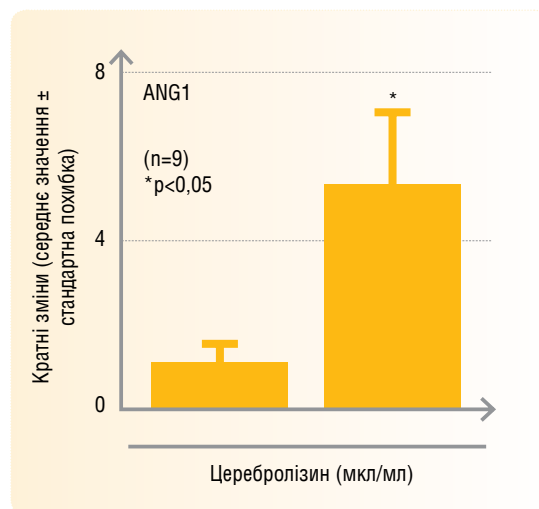
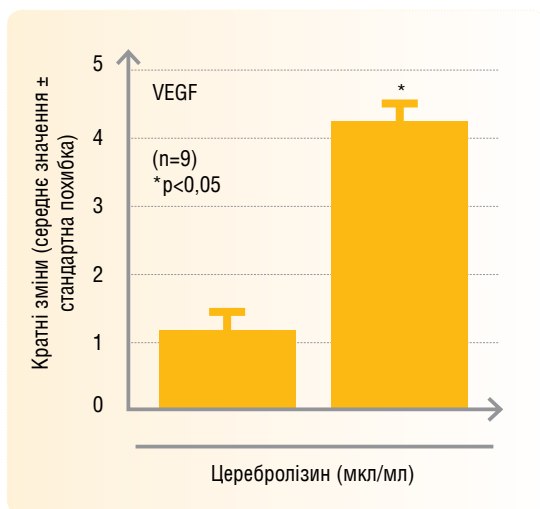
C – control (контроль),
CERE – Cerebrolysin (Церебролізін);
LY – LY294002 (специфічний інгібітор шляху комплексу PI3K/АКТ).

22,24,25,26 Церебролізин також сприяє ендogenousму виробленню таких важливих факторів росту (рис. 9–10), як інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту нервів (NGF), гліальний нейротрофічний фактор (GDNF), нейротрофічний фактор мозку (BDNF) (A.Alvarez, E.Masliah, неопубліковані дані) та ангіопоетин-1 (ANG-1) (M.Chopp, неопубліковані дані).

Мал. 9. ²²Дозозалежна дія Церебролізину (10 мл, 30 мл, 60 мл) на рівні сироваткового дисоціабельного інсуліноподібного фактора росту-I (dIGF-I; - ■ -) та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α ; - ■ -) у пацієнтів із хворобою Альцгеймера легкого та помірного ступеня



Мал. 10. Церебролізин[®] підсилює експресію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та ангіопоетину-1 (ANG-1) в клітинах ендотелію мозку (на графіках показані рівні мРНК в експерименті *in vitro*).



(M.Chopp, неопубліковані дані)

Нейротрофічний механізм дії Церебролізину забезпечує терапевтичний ефект у пацієнтів з інсультом, ЧМТ та різними формами деменції. Хоча деякі аспекти його дії ще вивчаються, наявні докази свідчать про модулюючий вплив препарату на два взаємопов'язані трансдукційні шляхи, а саме: НТФ-сигналінг та sonic hedgehog-сигналінг. Завдяки цьому Церебролізин впливає на процеси та функції ЦНС:

Локальна перфузія на рівні мікроциркуляторного русла

Цілісність ГЕБ

Контроль апоптотичних процесів

Контроль запальних процесів

Контроль процесу синтезу білка

Ремоделінг нейроваскулярної одиниці (шляхом стимулювання ангиогенезу, нейрогенезу, олігодендрогенезу та синаптичної пластичності).

Експериментальні та клінічні дані доводять, що нейротрофічна дія Церебролізину може ефективно доповнювати сучасні клінічні стандарти лікування.

1. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein B., Schäbitz W.R., Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke, *Stroke* 2006;37:1129–1136
2. Anastasia A. and Hempstead B.L., BDNF function in health and disease, *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group 2014, <http://www.nature.com/nnr/posters/bdnf>
3. Gould T.W. and Oppenheim R.W., Motor Neuron Trophic Factors: Therapeutic Use in ALS?, *Brain Res Rev* 2011;June24;67(1–2):1–39
4. Muresanu D., *Neurotrophic Factors 2003*; Libripress SRL, Bucharest
5. Finklestein S.P. and Ren J.M., Growth factors as treatments for stroke, *Brain Repair After Stroke*, Cambridge University Press 2010
6. Muresanu D.F., Towards a New Paradigm in Neuroprotection and Neuroplasticity, *Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders*, Springer Netherlands 2010;Chapter 2:27–44
7. Zhang Z.G., Chopp M., Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic, *Lancet Neurol* 2009;8:491–500
8. Cramer S.C., Repairing the human brain after stroke – mechanisms of spontaneous recovery, *Ann Neurol* 2008;63:272–87
9. Lafuente J.V., Ortuzar N., Bengoetxea H., Bulnes S., Argandoña E.G., Vascular endothelial growth factor and other angiogenic factors: key molecules in brain development and restoration, *Int Rev Neurobiol.* 2012;102:317–46
10. Ruozi B., Belletti D., Bondioli L., De Vita A., Forni F., Vandelli M.A., Tosi G., Neurotrophic factors and neurodegenerative diseases: a delivery issue, *Int Rev Neurobiol.* 2012;102:207–47
11. Nikolaeva A., McLaughlin T., O’Leary D.D., Tessier-Lavigne M., APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases, *Nature* 2009;Feb19;457(7232):981–9
12. Minichiello L., Klein R., TrkB and TrkC neurotrophin receptors cooperate in promoting survival of hippocampal and cerebellar granule neurons, *Genes Dev.* 1996;10(22):2849–2858
13. Zuccato C., Cattaneo E., Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases, *Nature reviews, Neurology* 2009;5(6):311–22
14. Ubhi K., Masliah E., Current state of the art in preclinical research in Alzheimer’s disease – a focus on mode of action in pharmacological and non-pharmacological approaches, *European Neurological Review* 2012;Vol7(4):216–223
15. Bornstein N., Poon W.S., Allegri R.F., Guekht A., Masliah E., Dhez-Tejedor E., Thome J., Doppler E., Cerebrolysin: a review of a neurotrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders, *Drugs of Today* 2012, 48(Supplement A):43–61
16. Chopp M. and Li Y., Stimulation of Plasticity and Functional Recovery After Stroke – Cell-based and Pharmacological Therapy, *European Neurological Review* 2011;6(2):97–100
17. Chen H., Tung Y.C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis, *Neurobiology of Aging* 2007;28(8):1148–11623
18. Windholz E., Gschane A., Windisch M., Fachbach G., Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 6-week-old rats, *Histochem J* 2000;32(2):79–84
19. Veinbergs I., Mante M., Mallory M., Masliah E., Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity, *J Neural Transm Suppl* 2000;59:273–80
20. 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* 2001;108(4):459–73
21. Rockenstein E., Mante M., Adame A., Crewa L., Moessler H., Masliah E., Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer’s disease, *Acta Neuropathol* 2007;113(3):265–75
22. Alvarez A., Sampedro C., Cacabelos R., Linares C., Aleixandre M., Garcia-Fantini M. and Moessler H., Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer’s disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:867–872
23. Haninec P., Dubovy P., Samal F., Houstava L., Stejskal L., Reinnervation of the rat musculocutaneous nerve stump after its direct reconnection with the C5 spinal cord segment by the nerve graft following avulsion of the ventral spinal roots: a comparison of intrathecal administration of brain-derived neurotrophic factor and Cerebrolysin, *Exp Brain Res.* 2004;Dec;159(4):425–32
24. Selianina N.V., Karakulova I.V., The effect of neurotrophic treatment on the activation of reparative processes in patients with acute traumatic brain injury, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2012;112(5):46–9; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012;Feb;11(1):40–9 [Селянина Н.В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии/ Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова (стр.46–49); *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012г. т.112, N 5/2]
25. Menon P.K., Muresanu D.F., Sharma A., Moessler H., Sharma H.S., Cerebrolysin, a mixture of neurotrophic factors induces marked neuroprotection in spinal cord injury following intoxication of engineered nanoparticles from metals, *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012;Feb;11(1):40–9
26. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnestock M., Doppler E., Novak P., Moessler H. and Masliah E., Cerebrolysin modulates Nerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer’s Disease, *Journal of Neuroscience Research* 2013;91:167–177
27. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L., Lu M., Szalad A., Doppler E., Hitzl M. and Zhang Z.G., Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke, *Journal of Neuroscience Research* 2010;88:3275–3281

МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ПРИ ДЕМЕНЦІЇ

Як було зазначено вище, стимулювання Церебролізином нейротрофічних сигнальних трансдукційних шляхів призводить до модуляції основних процесів, що підтримують природну здатність головного мозку запобігати вторинному пошкодженню та відновлятися. Ці властивості вважаються релевантними для лікування різних хвороб, що призводять до пошкодження/дегенерації головного мозку і, згодом, до порушення когнітивних функцій. У таблиці 1 представлено неповний перелік патологій, які зазвичай асоціюються зі зниженням когнітивних можливостей та деменцією. Їхньою спільною фізіопатологічною рисою є здатність спричиняти первинні і вторинні пошкодження мозку, або прискорювати нейродегенерацію.

Таблиця 1. Етіологічна класифікація типів деменції

Класифікація	Приклади
Асоційовані з бета-амілоїдним білком	Хвороба Альцгеймера Змішана деменція з альцгеймерівським компонентом
Асоційовані з тау-білком	Хвороба Піка Кортикобазальна гангліозна дегенерація Прогресуючий над'ядерний параліч Деменція з тільцями Леві
Асоційовані з тільцями Леві	Деменція, пов'язана з хворобою Паркінсона
Пов'язані з накопиченням інших білків, не споріднених з тау (наприклад, убіквітин, альфа-синуклеїн, білок TDP-43 тощо)	Хвороба Паркінсона Деменція з тільцями Леві Лобно-скронева деменція Боковий аміотрофічний склероз (БАС) тощо
Судинні	Лакунарний стан (наприклад, хвороба Бінсвангера) Мультиінфарктна деменція Стратегічна інфарктна деменція
Пов'язані із вживанням алкоголю, медикаментів чи токсинів	Алкогольна деменція Деменція, обумовлена дією тяжких металів
Спричинені інфекціями	Грибкові: деменція на фоні криптококозу Спірохетозні: деменція на фоні сифілісу або хвороби Лайма Вірусні: ВІЛ-асоційована деменція, постенцефалітичний синдром
Спричинені пріонами	Хвороба Крейтцфельдта-Якоба
Спричинені структурними аномаліями головного мозку	Пухлини мозку, травматичне пошкодження головного мозку (ТПГМ) Хронічні субдуральні гематоми, нормотензивна гідроцефалія
Пов'язані з іншими потенційно зворотними розладами	Депресія Гіпотиреоз Дефіцит вітаміну В ₁₂
Пов'язані з делірієм/аноксією/гіпоксією	Деменція, пов'язана з інтубацією Деменція, пов'язана із зупинкою серця

http://www.ninds.nih.gov/disorders/dementias/detail_dementia.htm

НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

Доведено, що Церебралізін запобігає смерті клітин завдяки:

Контролю тригерних факторів апоптозу

Безпосередній модуляції апоптотичного каскаду

Регуляції аутофагії

Ці плейотропні властивості дозволяють Церебралізіну протидіяти вторинному пошкодженню головного мозку та, ймовірно, нейродегенерації (залежно від типу хвороби, ступеня її тяжкості та лікувального протоколу).

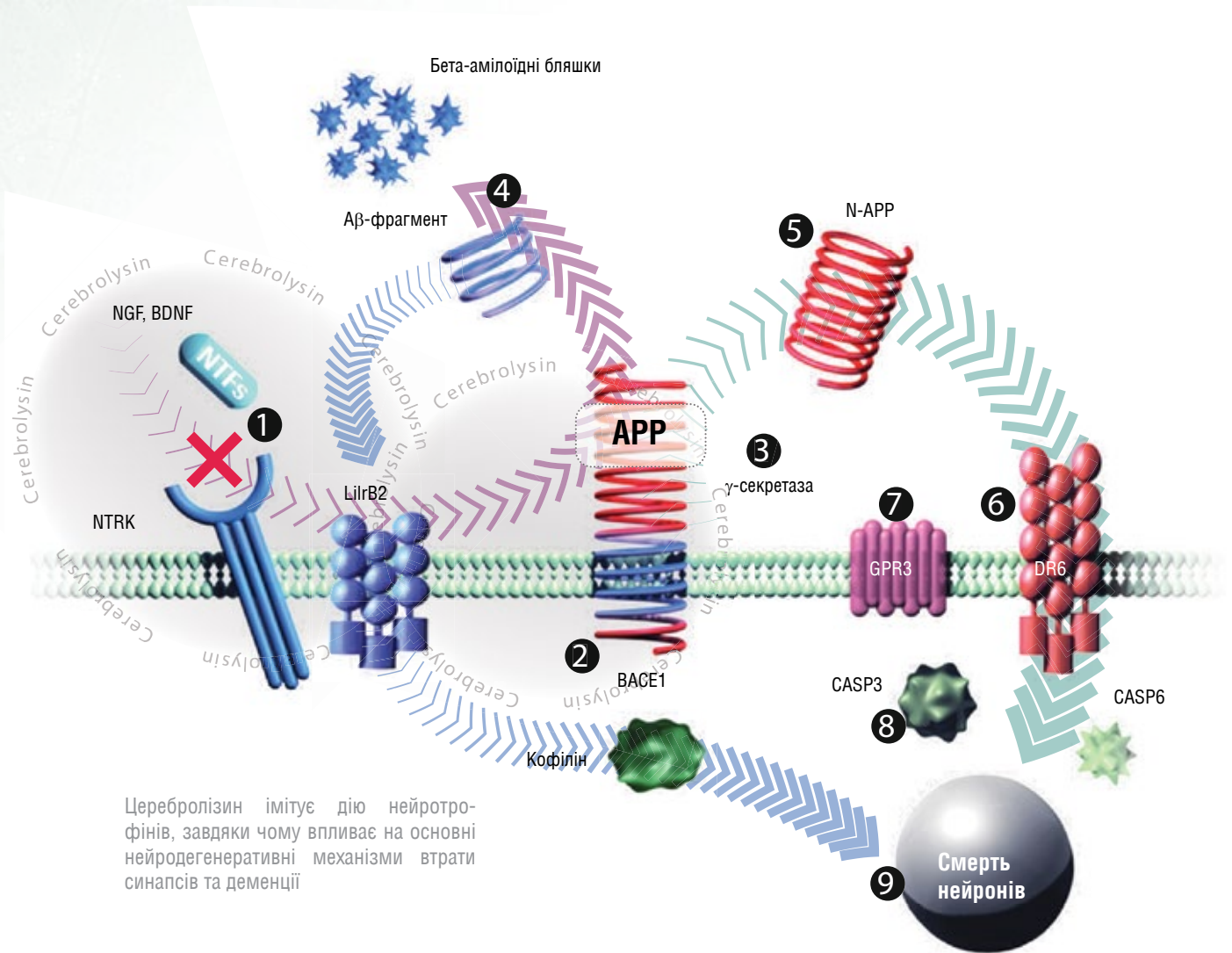
Запрограмована смерть клітин (апоптоз) спричиняється низкою різноманітних зовнішніх та внутрішніх факторів і відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, зокрема у розвитку ЦНС. Фізіологічні розлади від первинного пошкодження головного мозку або прогресуючого дегенеративного захворювання утворюють середовище, яке сприяє надмірному апоптозу. Це призводить до вторинних ушкоджень та порушень відновлення. Серед найсерйозніших апоптоз-стимулюючих факторів зазначають аномалії синтезу білків, нейрозапалення, ексайтотоксичність та вільні радикали.

ЦЕРЕБРОЛІЗИН ПРИГНІЧУЄ АПОПТОЗ

Протягом нормального ембріонального розвитку аксони нейронів активно зростають, а потім обрізаються в процесі запрограмованої смерті клітин (апоптозу), спричиненої змінами нейротрофінів.^{1,2} Останні дослідження показали, що попередник бета-амілоїду (APP) відіграє важливу роль у патофізіологічних процесах нейродегенерації та деменції.

APP асоціюється з хворобою Альцгеймера (найбільш розповсюдженою формою деменції), тому що його фрагмент – бета-амілоїд ($A\beta$) – утворює позаклітинні відкладення (амілоїдні або сенільні бляшки), які вважаються характерною ознакою цієї хвороби. Стимуляція одного чи декількох елементів родини рецепторів фактора некрозу пухлини (TNFR) пов'язана з обрізкою аксонів у процесі розвитку. Згодом було з'ясовано, що один з рецепторів – «рецептор смерті» (DR6) – присутній у багатьох клітинах, які піддаються апоптозу, і що APP є природним лігандом для DR6. Зазвичай APP діє у зовнішній клітинній мембрані, але коли нейрони не містять нейротрофінів, APP розщеплюють два ензими, асоційовані із хворобою Альцгеймера: бета-секретазу (BACE1) та γ -секретазу (гамма-секретазу). Розщеплення APP вивільняє два фрагменти, які акумулюються біля поверхні нейрона – $A\beta$ та N-APP (або N-термінальний APP). Згодом було встановлено, що обидва фрагменти стимулюють апоптоз. Фрагмент N-APP відповідає за проапоптотичний ефект DR6. Було також з'ясовано, що каспаза-6, апоптоз-пов'язана цистеїнпептидаза (CASP6), активується сигналом N-APP й DR6. Інгибування CASP6 запобігає аксональній дегенерації через відсутність нейротрофінів.³ Як показали подальші дослідження, фрагмент $A\beta$ у формі розчинних комплексів може спричинити апоптоз незалежно, за допомогою білкового рецептора LILRB2, задіяного у синапсах, та актин-деградуючого ензиму кофіліну. Насамкінець, локальне пригнічення нейротрофінів у рамках зрілої ЦНС (яке можна спостерігати у багатьох видах хвороб) здатне запускати регуляційні механізми, які зазвичай активізуються в процесі розвитку ЦНС. Ці механізми спричиняють процесинг APP, що є аномалією (для зрілої ЦНС), і призводять до активації апоптотичних процесів щонайменше двома незалежними молекулярними шляхами, зазначеними нижче (мал. 1).

Мал. 1. ^{1,2}Локальне пригнічення синтезу нейротрофінів призводить до нейродегенерації щонайменше двома APP-залежними апоптотичними шляхами.



Основні молекулярні мішені для розробки нових методів лікування хвороби Альцгеймера

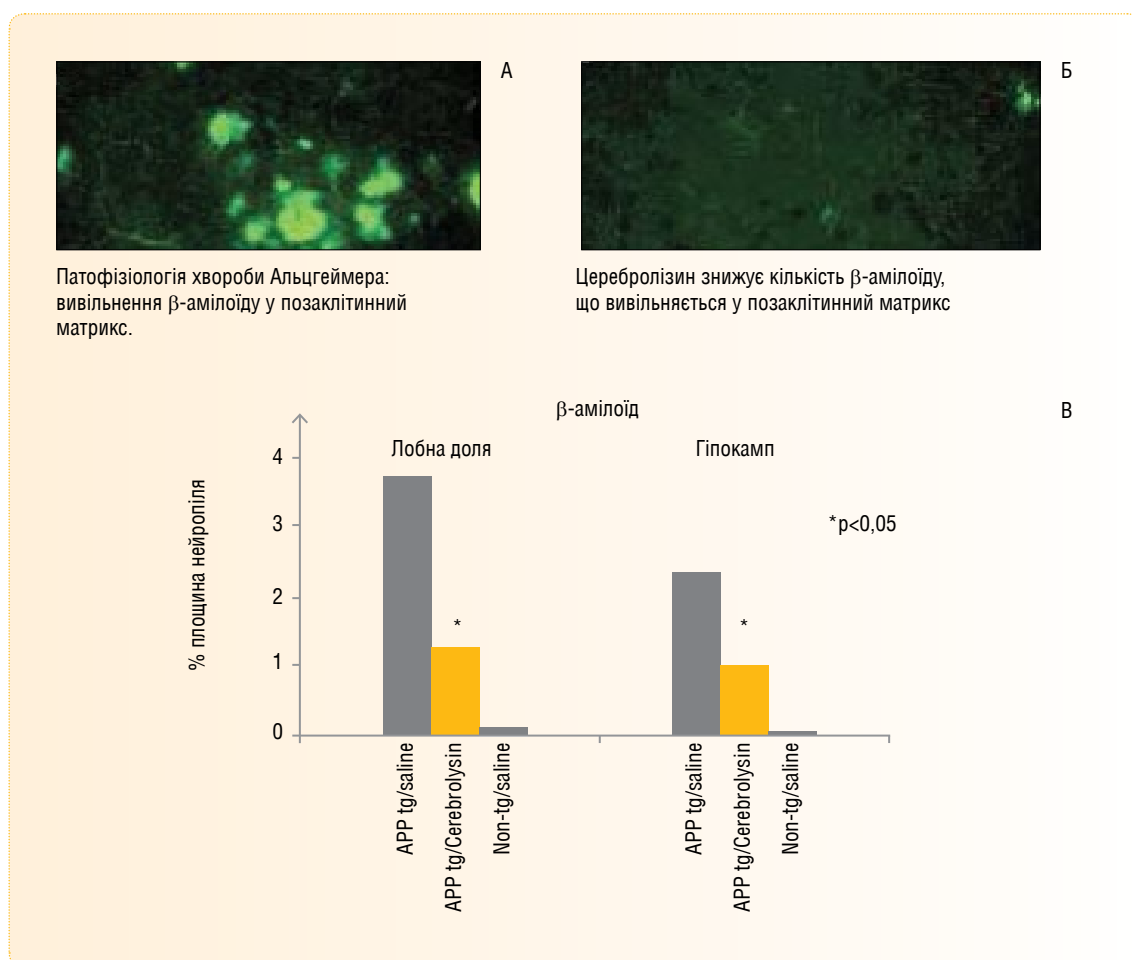
- 1 Нейротрофічні фактори
- 2 Інгібітори β-секретази
- 3 Інгібітори γ-секретази
- 4 Запобігання агрегації Aβ
- 5 Зпобігання N-APP взаємодії, що призводить до апоптозу
- 6 Блокування рецепторів смерті (DR6) для запобігання смерті клітин
- 7 Інгібування G-білкового рецептора-3 (GPR3) для запобігання амілоїдозу. Інгібування каспаз (ферментів, що приводять у дію апоптоз клітин)
- 8 Інгібування апоптозу клітин

NTRK (nerve growth factor receptor) – рецептор фактора росту нервів; L1lrB2 – Aβ-зв'язуючий кофілін-активуєчий рецептор; BACE1 – β-секретаза; DR6 – рецептор смерті; BDNF (brain derived neurotrophic factor) – нейротрофічний фактор мозку; NGF (nerve growth factor) – фактор росту нервів

Одна з лікувальних стратегій, що ґрунтується на зазначеній моделі, спрямована безпосередньо на сигнальні шляхи нейротрофінів. Так стабілізується НТФ-залежна регуляція в ураженій нервовій тканині та знижується інтенсивність апоптозу (стратегія 1 на мал. 1). Церебролізін є єдиним засобом, наявним у клінічному використанні, який інгібує нейродегенеративні процеси через активацію нейротрофічних сигнальних шляхів.

^{4,5,6}Згідно із зазначеними вище експериментальними даними, Церебролізін інгібує акумуляцію бета-амілоїдних бляшок у експериментальній моделі хвороби Альцгеймера (мал. 2). Лікування Церебролізином (інтраперитонеально, протягом 4 тижнів), порівняно з фізрозчином, показало значне зменшення рівню фрагменту Аβ 1–42 та розміру й кількості відповідних Аβ-імунореактивних бляшок як у лобній долі, так і у гіпокампі 5-місячних трансгенних тварин.

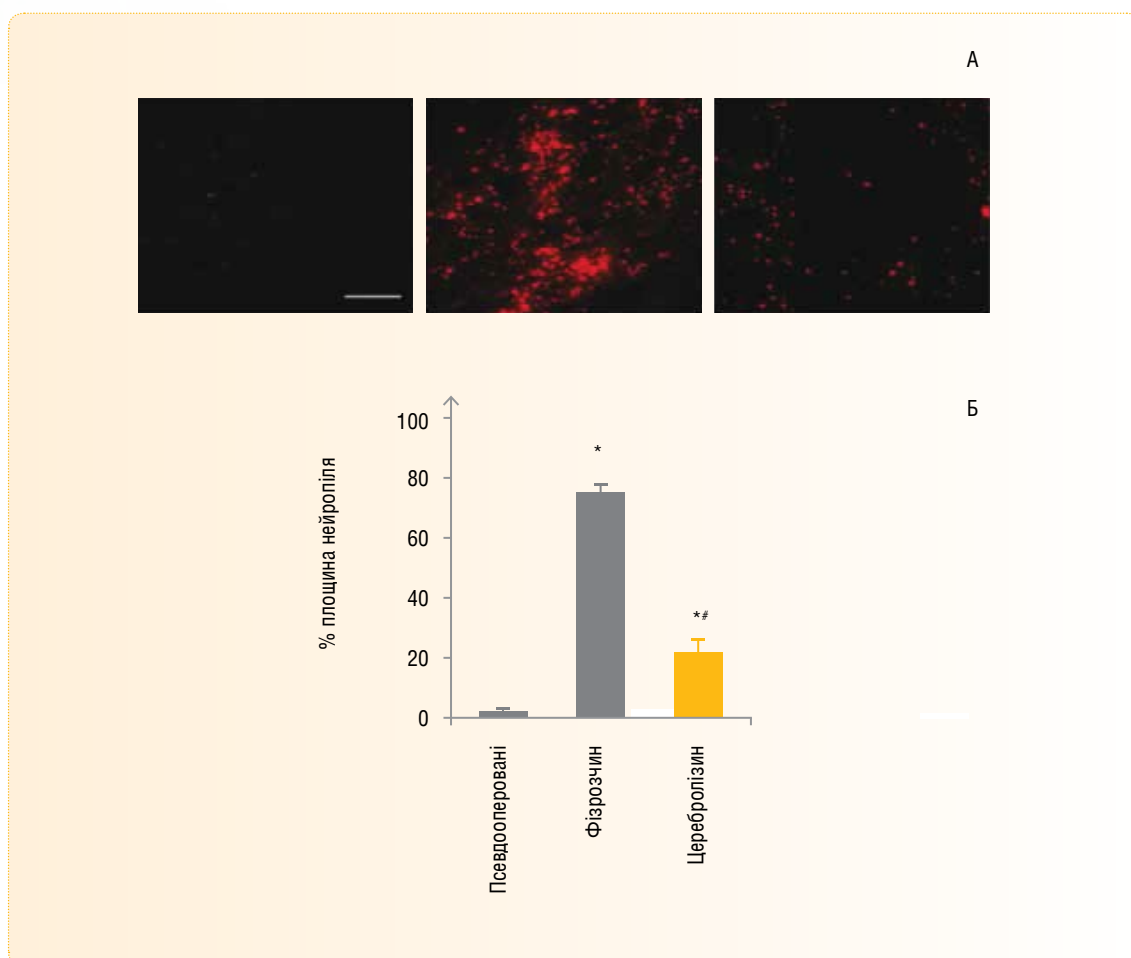
Мал. 2. ⁴Церебролізін запобігає амілоїдозу у моделі хвороби Альцгеймера. Порівняння Аβ-імунореактивності у лобній долі APP трансгенної миші, що отримувала фізрозчин (А) та Церебролізін (Б). Візуальний аналіз відсоткової площини, вкритої Аβ-імунореактивними бляшками у лобній долі та гіпокампі (В).



⁷Схожі результати було описано у моделі ішемічного інсульту, коли вивчалась протекторна дія Церебролізину проти А β -відкладень та вторинного нейронального пошкодження у таламусі. ^{8,9}Було з'ясовано, що аномальні комплекси бета-амілоїду головним чином з'являються в іпсилатеральних відділах таламуса після ішемічного інсульту, а інгібування А β -відкладень запобігає вторинній смерті нейронів у таламусі. При використанні Церебролізину А β -відкладення зменшувались (мал. 3), одночасно спостерігалось зниження втрати нейронів та значне покращення сенсорного домену (перевірено за допомогою тесту на видалення липкої стрічки), порівняно із контрольними засобами.

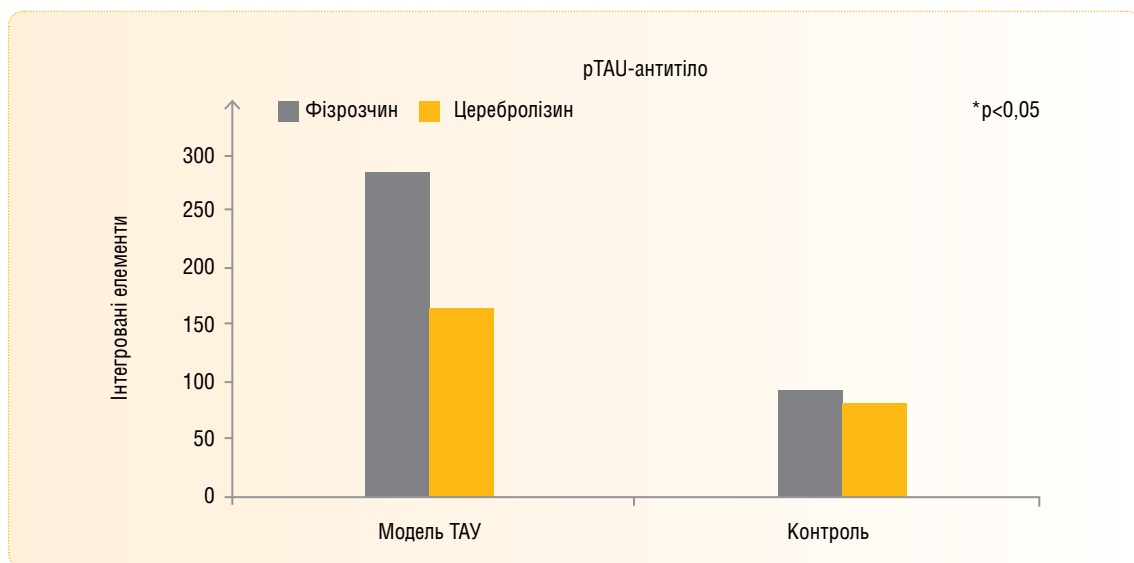
Мал. 3. ⁷Церебролізін знижує А β -відкладення у іпсилатеральних відділах таламуса після церебрально-кортикального інфаркту.

Імунозabarвлення показує А β -відкладення у іпсилатеральних відділах таламуса за 14 днів після МСАО. Масштаб: 50 мкм (А). Кількісний аналіз А β -відкладень (Б).



Іншою ознакою хвороби Альцгеймера є утворення внутрішньоклітинних токсичних нейрофібрилярних клубків, які називаються ТАУ-клубками. ¹³Експериментальна модель хвороби Альцгеймера на APP-трансгенній тварині також показала наявність високого рівня фосфорильованого ТАУ-білка (ТАУ-білок асоційований з мікротрубочками) та підвищення нейродегенерації. Результати дослідження підтвердили модулюючу дію Церебrolізину, що знижує аномальну фосфориліацію ТАУ-білка та запобігає нейродегенеративним змінам у гіпокампі (мал. 4).

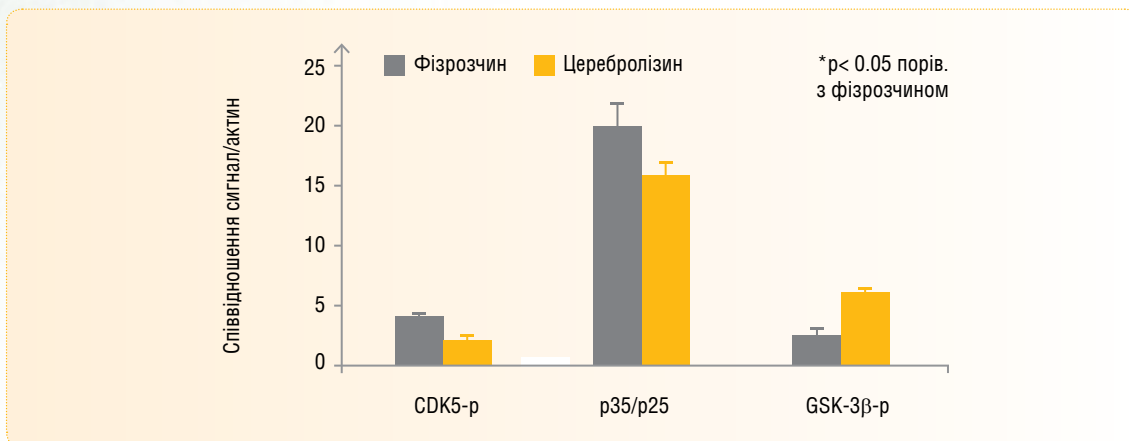
Мал. 4. ¹³Церебrolізин значно знижує гіпокампальну ТАУ-патію при хворобі Альцгеймера – як з амілоїдозом, так і з утворенням нейрофібрилярних клубків. Кількісний аналіз гіпокампальної рТАУ-імунореактивності у ТАУ-моделі (ін'єкції AAV2-mut-TAU) та контроль-зразка (ін'єкції AAV2-GFP).



⁶Нейропатологічний аналіз показав, що дія Церебrolізину на токсичні білкові комплекси полягає у запобіганні визріванню APP та його наступній внутрішньо- та позаклітинній агрегації. Імунологічний аналіз показав, що Церебrolізин модулює активність кінази, що бере участь у фосфориліації APP, зменшуючи рівень активної форми циклін-залежної кінази-5 (CDK5) та її активаторів p35 й p25 і підвищуючи рівень неактивної кінази-3-бета-глікогенсинтази (GSK-3β) (мал. 5).

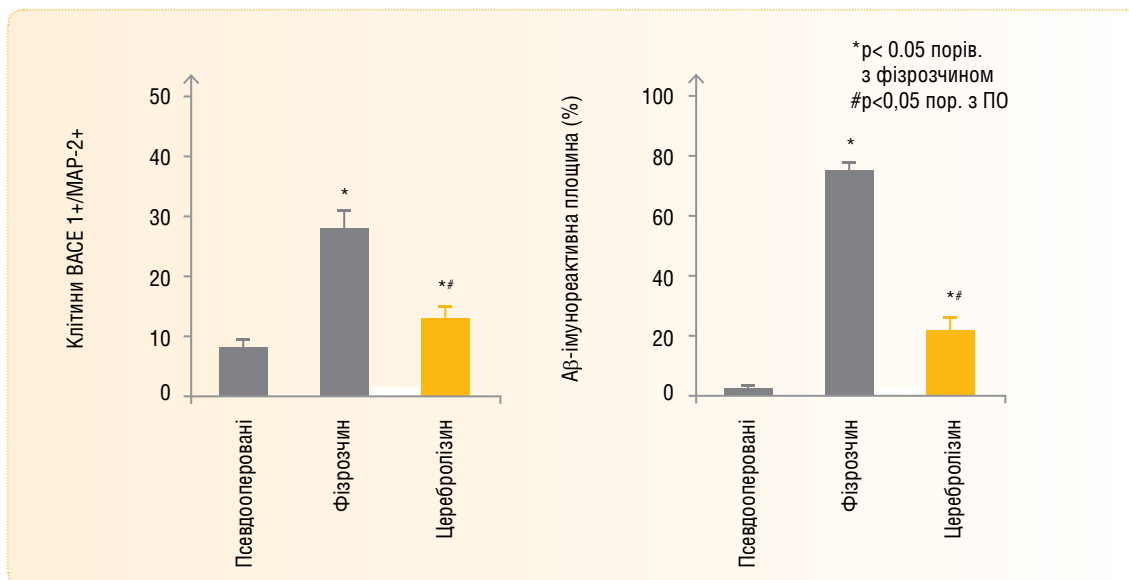
Зменшуючи фосфориліацію APP, Церебrolізин видаляє зрілу форму APP з апарату транс-Гольджі перед його аксональним транспортуванням до синаптичного простору, де, після його розщеплення бета- та гама-секретазами, вивільняється токсичний Aβ. Це пояснює здатність Церебrolізину зменшувати нейрофібрилярну патологію.

Мал. 5. ⁶Рівні фосфорильованої циклін-залежної кінази-5 (CDK5-p), CDK5-активаторів p35 та p25 (p35/p25) та активованої кінази-3-бета-глікогенсинтази (GSK-3β-p) у мозку APP-трансгенних мишей, що отримували Церебролізин або фізрозчин.



Насамкінець, було з'ясовано, що Церебролізин здатен модулювати активність ензимів процесингу APP. У ⁷моделі інсульту, що описувалася вище, Церебролізин зменшив експресію BACE1 (бета-секретази) та Аβ-відкладення у іпсилатеральних відділах таламуса (мал. 6 та стратегія 2 на мал. 1).

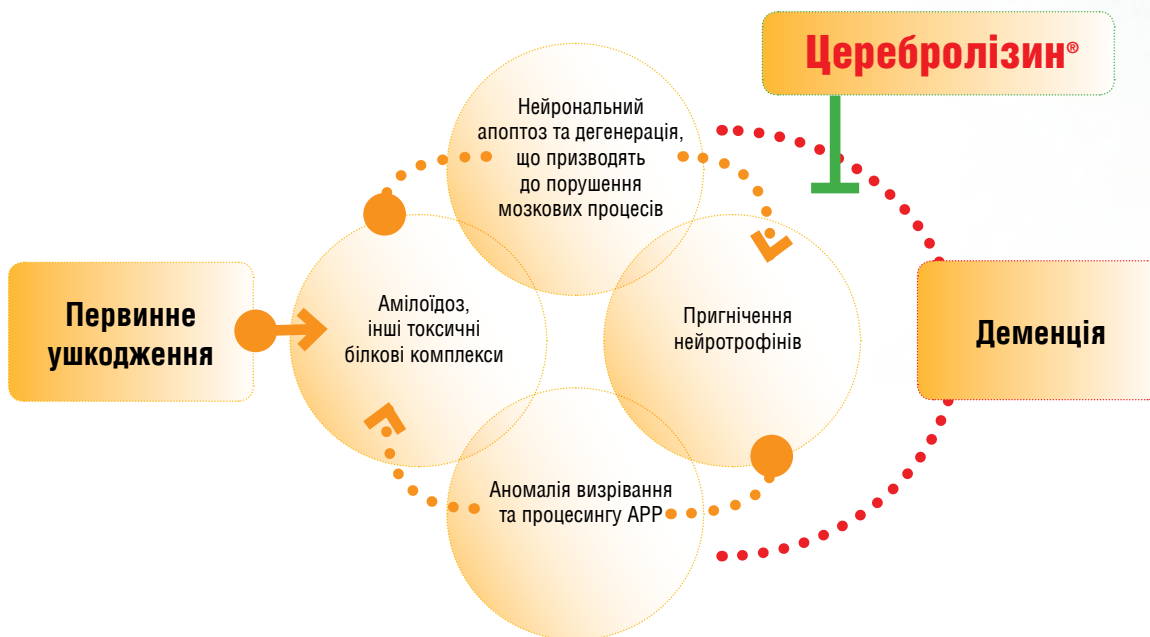
Мал.6. ⁷Церебролізин зменшує експресію BACE1 (ферменту, що спричиняє утворення фрагментів Аβ). Ця дія корелює зі значним зменшенням амілоїдозу. Співвідношення BACE1+/MAP-2+ (бета-секретази/білка 2, асоційованого з мікротрубочками) у псевдооперованих тварин та тих, що отримували фізрозчин або Церебролізин (А). Церебролізин зменшує Аβ-бляшки у зазначених тварин (Б).



Зазначені результати демонструють, що в інсультній моделі амілоїдозу Церебролізин знижує конгломерацію β-амілоїду шляхом зменшення BACE1, що є механізмом, який відповідає НТФ-залежній регуляції, описаній у моделях хвороби Альцгеймера (мал.1).

Зменшення APP-залежних апоптотичних процесів за допомогою Церебролізину та роль НТФ-регуляції та лікування у запобіганні вторинному ушкодженню нервової тканини узагальнено на мал. 7.

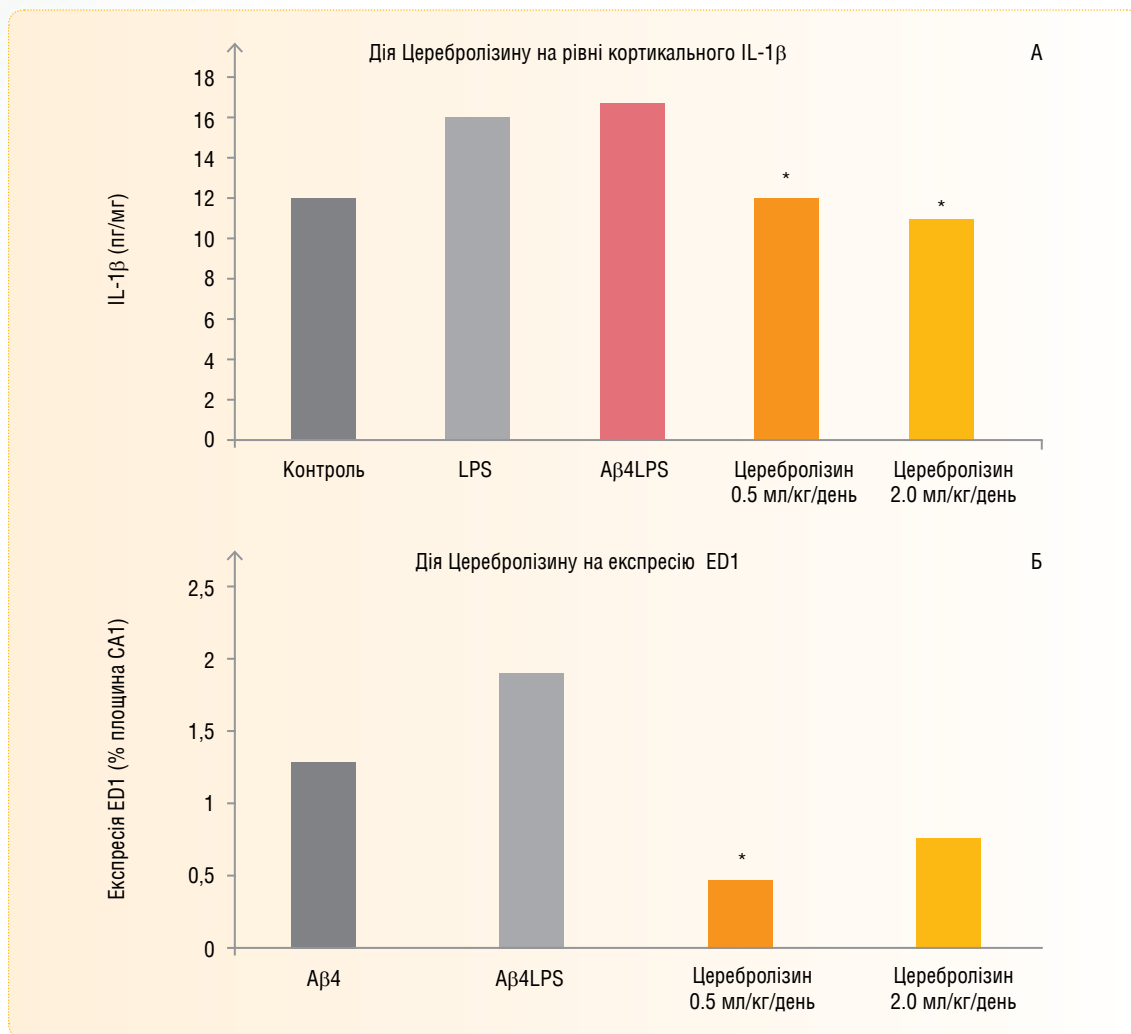
Мал. 7. Патологічні APP-залежні механізми, що призводять до вторинних ушкоджень, нейродегенерації та розвитку деменції. Порушення мозкових процесів спричиняє пригнічення нейротрофінів й активацію APP-залежних апоптотичних процесів. Порочне коло дегенерації можна розірвати застосуванням нейротрофічного препарату (Церебролізін), що нейтралізує APP-залежний апоптоз.



Церебролізін знижує апоптоз шляхом модуляції нейрозапалення, ексайтотоксичності та виробництва вільних радикалів

Запальна реакція – нормальний фізіологічний процес, що має припинятися, як мине потреба, задля запобігання пошкодженню тканини «медіаторами запалення». У протилежному випадку виникає хронічне запалення, апоптоз клітин та порушується відновлення. Така аномальна запальна реакція асоціюється з гострими та хронічними нейродегенеративними захворюваннями, наприклад, хворобою Альцгеймера. Після інсульту мікрогліальні клітини та астроцити, оточують вогнище й утворюють гліальний рубець. Його розмір негативно корелює з процесом відновлення. Є данні, що післяінсультна депресія може бути пов'язана з високими рівнями запальних цитокінів у головному мозку. Тому відновлення після ушкодження головного мозку має включати в себе нормалізацію імунної реакції. Гліальні клітини виробляють прозапальні цитокіни, наприклад, інтерлейкін-1 (IL-1, ІЛ-1).¹⁴ У первинних клітинних культурах Церебролізін зменшує ліпополісахарид-індуковану стимуляцію мікроглії й зменшує експресію IL-1 β .¹⁵ Схожу дію було виявлено у моделі нейродегенерації на щурі, індукованої внутрішньогіпокамальною ін'єкцією фрагменту 1-40 бета-амілоїду (A β), із наступним введенням ліпополісахариду. Було з'ясовано, що Церебролізін знижує мікрогліальну стимуляцію, зменшуючи рівні IL-1 β головного мозку та експресію ED1-білкового маркера, що вказує на наявність імунологічної реакції (мал. 8).

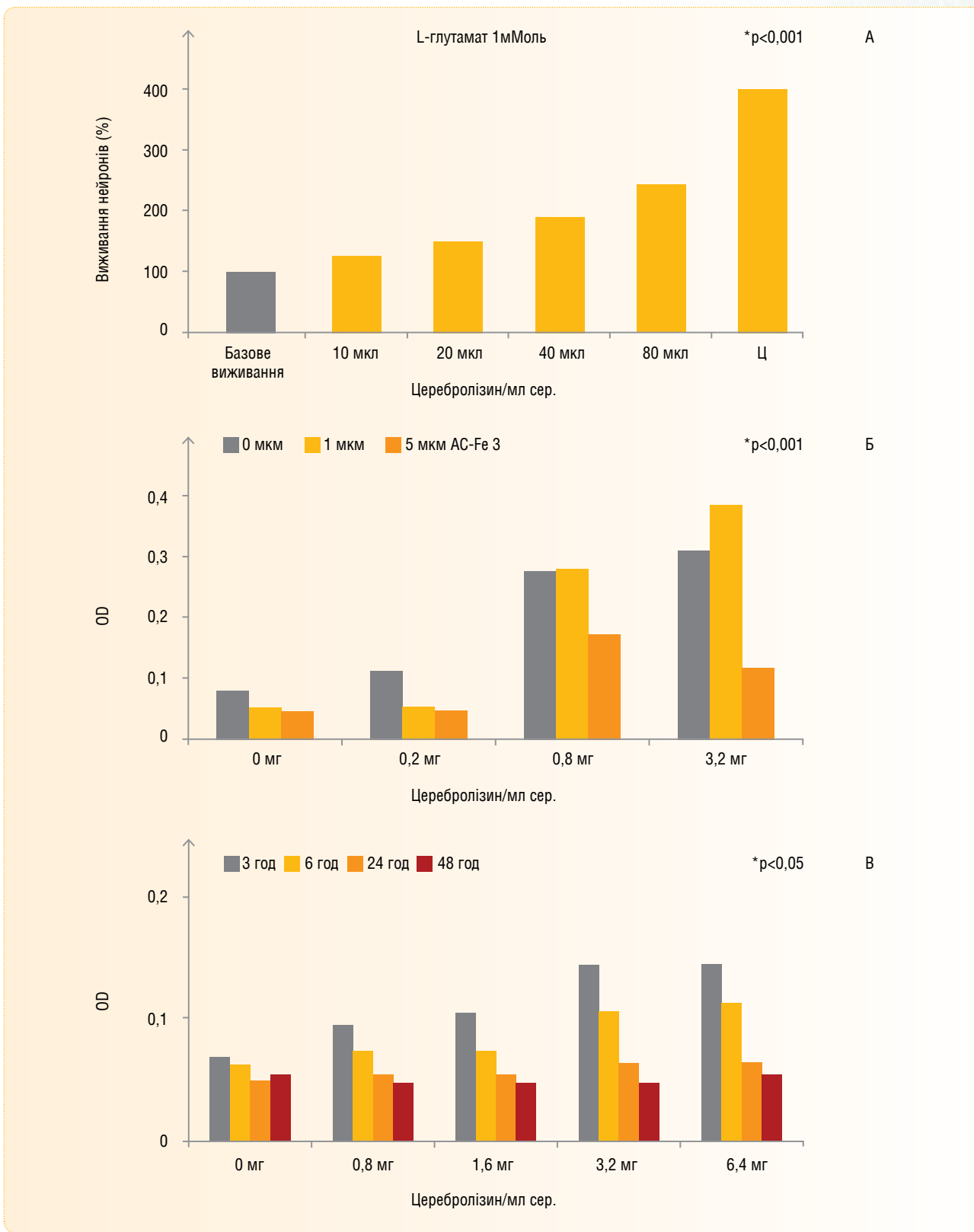
Мал.8. ^{14,15}Церебралізін гальмує прозапальні процеси. Лікування із застосуванням Церебралізіну (0,5 або 2,0 мл/кг/день інтраперитонеально протягом 7 днів) щурів із Аβ4-імплантами у гіпокампі з отриманням ін'єкції ліпополісахариду (LPS). Зменшення на рівнях кортикального інтерлейкіну-1 бета (IL-1 β) (А). $p < 0,01$ пор. Аβ4LPS. Зменшення відсоткової площини, заповненої активними мікрогліальними клітинами, відмічено маркером ED1, виміряним у гіпокампальній площині CA1 (Б). $p < 0,05$ пор. Аβ4LPS.



Також виявлено часо- та дозозалежний модулюючий ефект Церебралізіну на активність мікроглії через зменшення кількості активних мікрогліальних клітин і збільшення кількості «спокійних» клітин.

^{16,17,18}Дослідження *in vitro* показали, що Церебралізін протидіє деструктивним проявам глутамату та інших агентів, що стимулюють ексайтотоксичність у цій моделі, та підвищує нейрональну стійкість (мал. 9). В експериментальній моделі нейродегенерації, індукованої ін'єкціями глутаматоподібної каїнової кислоти, лікування Церебралізіном зміцнило структуру дендритів у гіпокампі та неокортексі. ¹⁹ Було припущення про те, що через гліоз у цих ділянках головного мозку Церебралізін виявляє свою дію шляхом стимуляції регенеративної активності.

Мал.9. ^{16,17,18}Церебролізин запобігає смерті клітин у *in vitro* моделях ексайтотоксичності. Запобігання L-глутамат-індукованому пошкодженню культивованих нейронів телячого ембріона (А). Нейропротекторна дія Церебролізину на залізоіндукований окислювальний стрес (Б). Церебролізин протидіє гістотоксичній гіпоксії, індукованій йодацетатом (В). OD – оптична щільність, що вказує на концентрацію живих клітин у *in vitro* культурі.



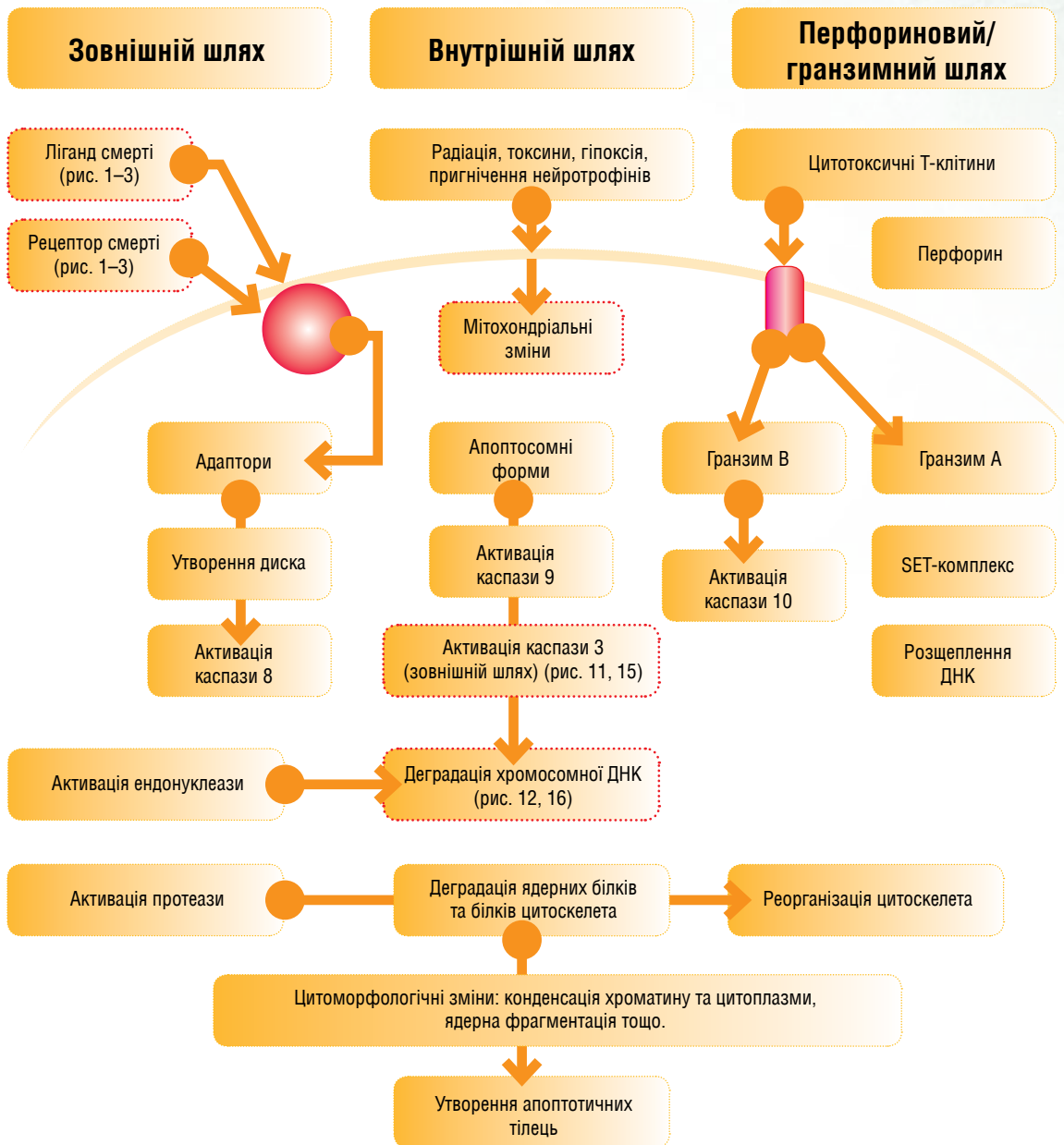
²⁰Нейропротекторна дія Церебролізину виявляється також у зменшенні оксидантного стресу та гальмуванні утворення вільних радикалів. Дослідження впливу Церебролізину на ферментну активність каталази та пероксиддисмутази виявили непрямий позитивний вплив Церебролізину на зазначені ферменти через зменшення утворення супероксиданіону та перекису водню. У статті ²¹Сугіта та співавт. від 1993 р. було зазначено, що лікування із застосуванням Церебролізину зменшує утворення гідроксильних радикалів у гіпокампі та корі головного мозку після ішемічної реперфузії. Також наслідком зазначеної дії вважається зниження смертності нервових клітин у CA1-зоні гіпокампу, яка є особливо чутливою до ішемії.

Церебролізін безпосередньо модулює елементи апоптотичного каскаду

Нейропротекторні властивості Церебролізину полягають також у здатності безпосередньо модулювати деякі з основних етапів апоптотичного каскаду. ²²Механізми апоптозу включають в себе множинні молекулярні сигнальні шляхи і були детально описані С. Елмором у 2007 р.

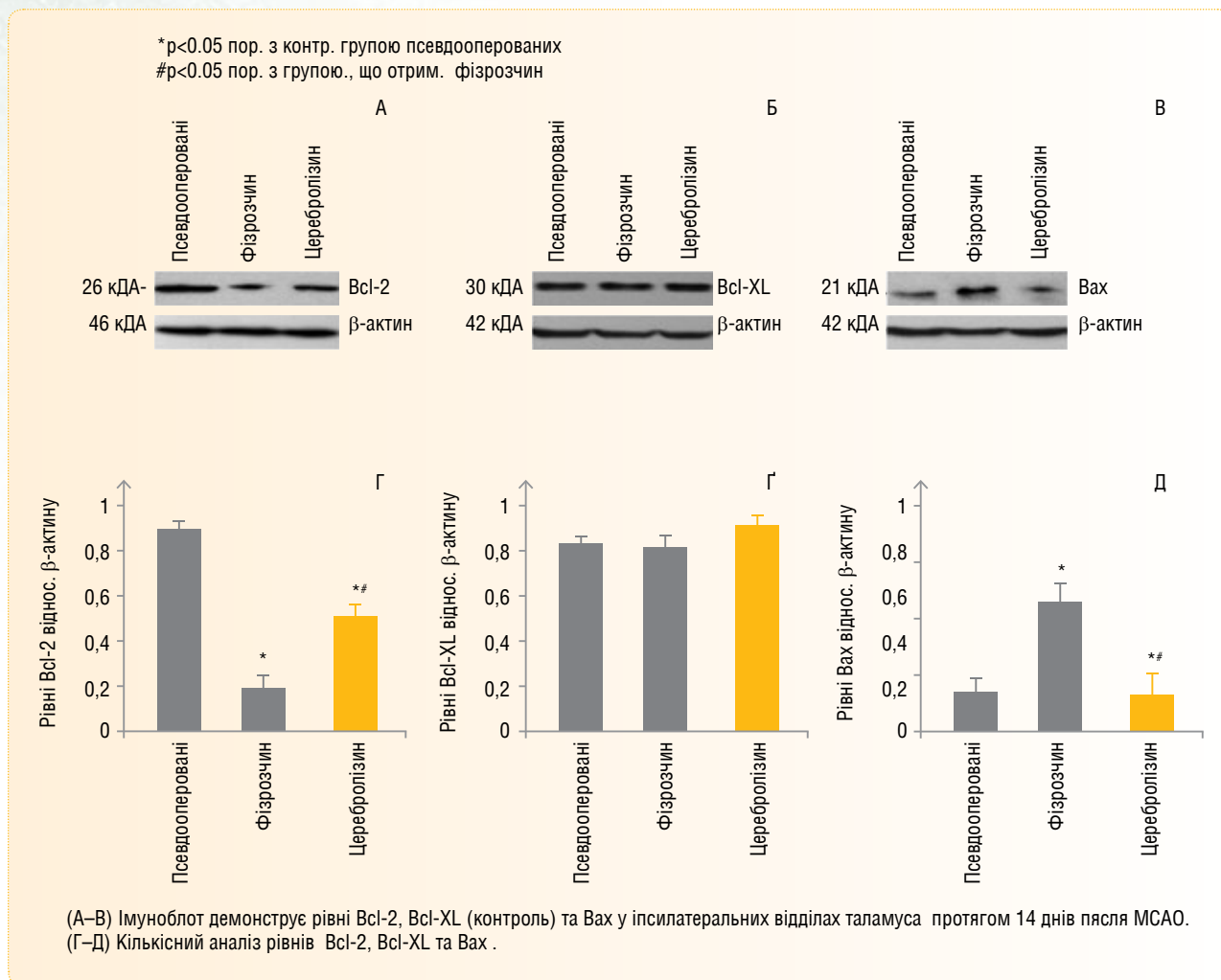
Трьома основними шляхами апоптозу є зовнішній, внутрішній та перфориновий/гранзимний. Кожний з них передбачає наявність ініціальних сигналів для початку патологічного каскаду. На внутрішньому шляху ініціація сигналів не передбачає певних факторів росту, гормонів та цитокинів, що призводить до апоптозу. Наслідком цього буде пригнічення синтезу факторів росту, зменшення антиапоптотичної активності та подальша стимуляція апоптозу. Іншими стимулами, що діють на цьому шляху, є радіація, токсини, гіпоксія, гіпертермія, вірусні інфекції та вільні радикали. Ілюстрацію апоптотичних шляхів разом з етапами, що модулюються Церебролізином (в червоних рамках) подано на малюнку 10.

Мал. 10. Схематична репрезентація апоптотичних явищ та ролі Церебrolізину у регулюванні апоптозу (²²адаптовано та видозмінено з С.Елмор, 2007).



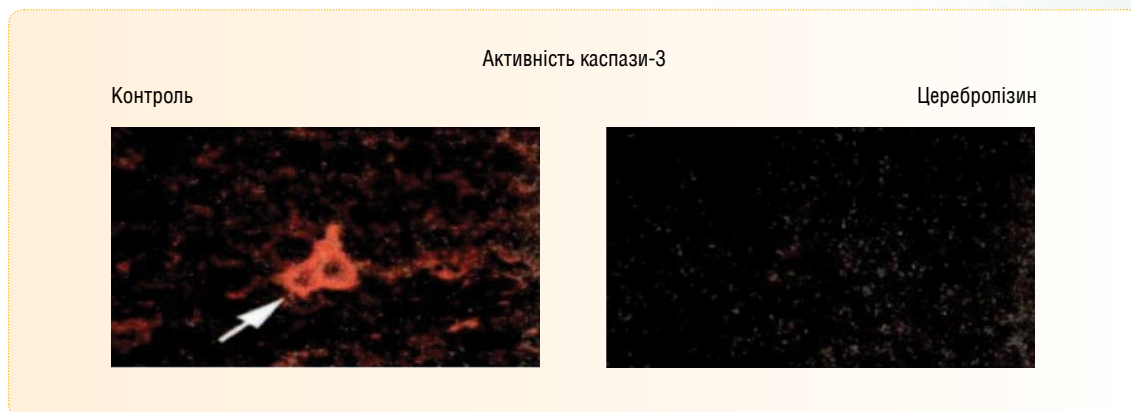
²²Апоптотичні мітохондріальні явища (внутрішній шлях; див. рис. 10) контролюються та регулюються членами родини білків Bcl-2, що проникність мітохондріальної мембрани і тому може бути як проапоптотичною, так і антиапоптотичною. Bcl-2 – це антиапоптотичний білок, а Bax – проапоптотичний білок. ⁷Церебrolізін інгібує зниження Bcl-2 та підвищує Bax у іпсилатеральних відділах таламуса моделі MCAO. Церебrolізін значно підвищив рівні Bcl-2 в іпсилатеральних відділах таламуса порівняно з групою, що отримувала фізрозчин (мал. 13 А та Б).

Мал. 13. ⁷Церебролізін модулює апоптоз, підвищуючи рівні Bcl-2 та знижуючи рівні Вах у іпсилатеральних відділах таламуса після кортикального інфаркту.



Під час оцінки моделі хвороби Альцгеймера на трансгенній тварині було виявлено, що Церебролізін значно знижує апоптоз у виродженому головному мозку.
²³Церебролізін зменшує кількість нервових клітин-попередників, що експресують каспазу-3 фактором 2,5 (мал. 15).

Мал. 15. ²³Церебролізін зменшує активність каспази-3 у моделі хвороби Альцгеймера. Імуногістохімічний аналіз активної каспази-3 у нервових клітинах-попередниках субгранулярної зони зубчастої звивини гіпокампа на APP-тг-мишах, що отримували Церебролізін.



Вищенаведені результати також підтверджують антиапоптотичну дію Церебролізіну, що є основним показником клінічної ефективності як на ранніх стадіях розвитку хвороби, так і на пізніших стадіях, шляхом зміни співвідношення процесів патологічного проапоптозу та підвищеного виживання новоутворених клітин (зрілий гіпокампальний нейрогенез) на користь останнього.

Підсумовуючи усе вищевказане, можна сказати, що Церебролізін значно знижує запрограмовану смерть клітин при ушкодженні та дегенерації мозку. Ця дія прослідковується при багатьох патологіях головного мозку, як нейродегенерація, аномальне визрівання білків, неконтрольоване запалення, утворення вільних радикалів та ексайтотоксичність. Більше того, Церебролізін безпосередньо модулює елементи апоптотичного каскаду. Ця плеїотропна нейропротекторна дія підтримує виживання мозкової тканини та створює належні умови для природних процесів регенерації та нейрорепарації.

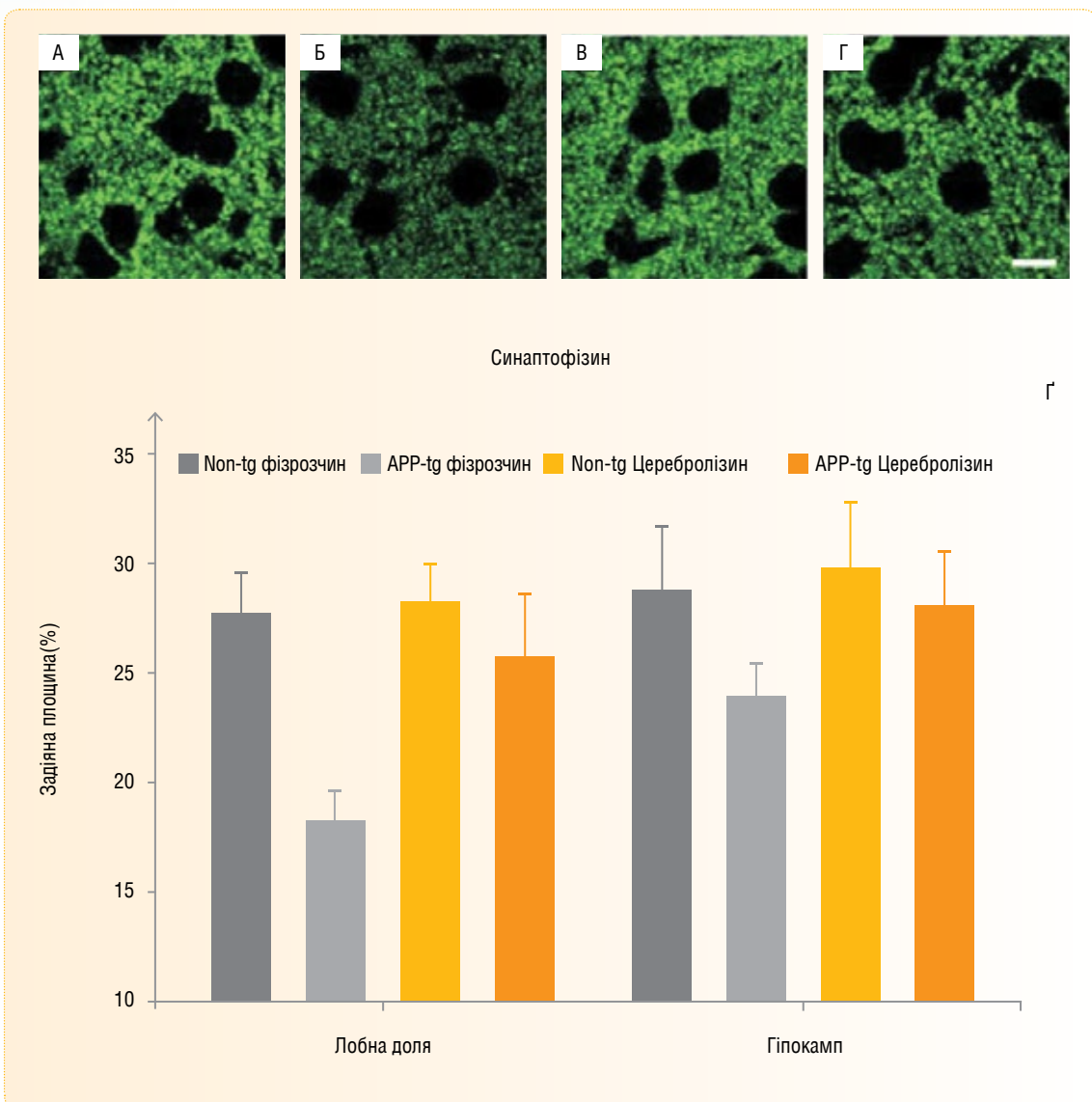
1. Osherovich L., Genentech's new parADigm, *SciBX* 2(8); doi:10.1038/scibx.2009.300; published online Feb. 26, 2009
2. Nikolaev A., McLaughlin T., O'Leary D.D.M., Tessier-Lavigne M., APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases, *Nature*; published online Feb. 19, 2009; doi:10.1038/nature07767
3. Goldman B., Scientists reveal how beta-amyloid may cause Alzheimer's, <http://med.stanford.edu/ism/2013/september/alzheimers.html>
4. Rockenstein E., Mallery 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):327–36
5. Masliah E., Rockenstein E., Genetically altered transgenic models of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:175–83
6. Rockenstein E., Torrance M., Mante M. et al., 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):1252–61
7. Xing S., et al., Cerebrolysin reduces amyloid- β deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction, *J Neurol Sci* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.028>
8. Zhang Y., Xing S., Zhang J., Li J., Li C., Pei Z., et al., Reduction of beta-amyloid deposits by gamma-secretase inhibitor is associated with the attenuation of secondary damage in the ipsilateral thalamus and sensory functional improvement after focal cortical infarction in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:572–9
9. Soriano M.A., Ferrer I., Rodriguez-Farre E., Planas A.M., Apoptosis and c-Jun in the thalamus of the rat following cortical infarction. *Neuroreport* 1996;7:425–8
10. Mattson M.P., Apoptotic and anti-apoptotic synaptic signaling mechanisms. *Brain Pathol* 2000;10(2):300–12
11. Revesz T., Holton J.L., Lashley T., Plant G., Rostagno A., Ghiso J., Frangione B., Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. *Brain Pathol* 2002;12(3):343–57
12. Rockenstein E., Adame A., Mante M. et al., Amelioration of the cerebrovascular amyloidosis in a transgenic model of Alzheimer's disease with the neurotrophic compound cerebrolysin. *J Neural Transm* 2005;112(2):269–82
13. Ubhi K., Rockenstein E., Doppler E. et al., Neurofi and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects of Cerebrolysin. *Acta Neuropathol* 2009;117(6):699–712
14. Lombardi V.R., 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):331–8
15. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernandez-Novoa L. et al., Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:281–92
16. Hutter-Paier B., Eggenreich U., Windisch M., Effects of two protein-free peptide derivatives on passive avoidance behaviour of 24-month-old rats. *Arzneimittelforschung* 1996;46(3):237–41
17. Hutter-Paier B., Grygar E., Fruhwirth M., Temmel I., Windisch M., Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:363–72
18. Hutter-Paier B. et al., Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia; *J Neural Transm* (1998);[Suppl]53:351–361
19. Veinbergs I., Mante M., Mallery M., Masliah E., Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:273–80
20. Gonzalez M.E., Francis L., Castellano O., Antioxidant systemic effect of short-term Cerebrolysin administration. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:333–41
21. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A., Itou T., Mizuno Y., Protective effect of FPF 1070 (cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil—detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *No To Shinkei* 1993;45(4):325–31
22. Elmore S., Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495–516
23. Rockenstein E. et al., Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease, *Acta Neuropathol* 2007;113:265–275

НЕЙРОРЕПАРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ

Нейрорепараційні властивості Церебrolізину означають його здатність стимулювати природні процеси нейропластичності та нейродегенерації: синаптичну пластичність та спраутінг, ангиогенез, нейрогенез та цілісність нейронних мереж.

¹У 2000 р. у своїй статті Сато та співавт. порівняли нейротрофічну дію Церебrolізину та NGF (фактора росту нервів) на ріст нейронів у експлантатів дорсальних корінцевих гангліїв, війчастих гангліїв та симпатичного стовбура курячих зародків 10- та 11-денного віку. Під час цього дослідження й Церебrolізин, й NGF індукували подовження нервових волокон. ^{2,3,4}Також вивчено вплив Церебrolізину на цілісність нейронних ланцюгів при хворобі Альцгеймера. Після лікування із застосуванням Церебrolізину було продемонстровано збереження аксонів у лобній долі та гіпокампі (мал. 1).

Мал.1. ³Церебралізін стимулює утворення нових синапсів у трансгенній моделі хвороби Альцгеймера. Секції лобних долей п'ятимісячних мишей були імунозбарвлені антитілами проти синаптофізину й досліджені за допомогою лазерної скануючої конфокальної мікроскопії (LSCM). Нетрансгенна (non-tg) контрольна група, що отримувала фізрозчин (А). Трансгенні (APP-tg) миші, що отримували фізрозчин (Б). Нетрансгенна (non-tg) контрольна група, що отримувала Церебралізін (В). Трансгенні (APP-tg) миші, що отримували Церебралізін (Г). Мітка = 10 мкм (Г). Візуальний аналіз відсоткової площини, вкритої синаптофізин-імунореактивними нервовими терміналами у лобній долі та гіпокампі (Г). * $p < 0.05$ пор. з APP-тг-тваринами, що отримували фізрозчин.



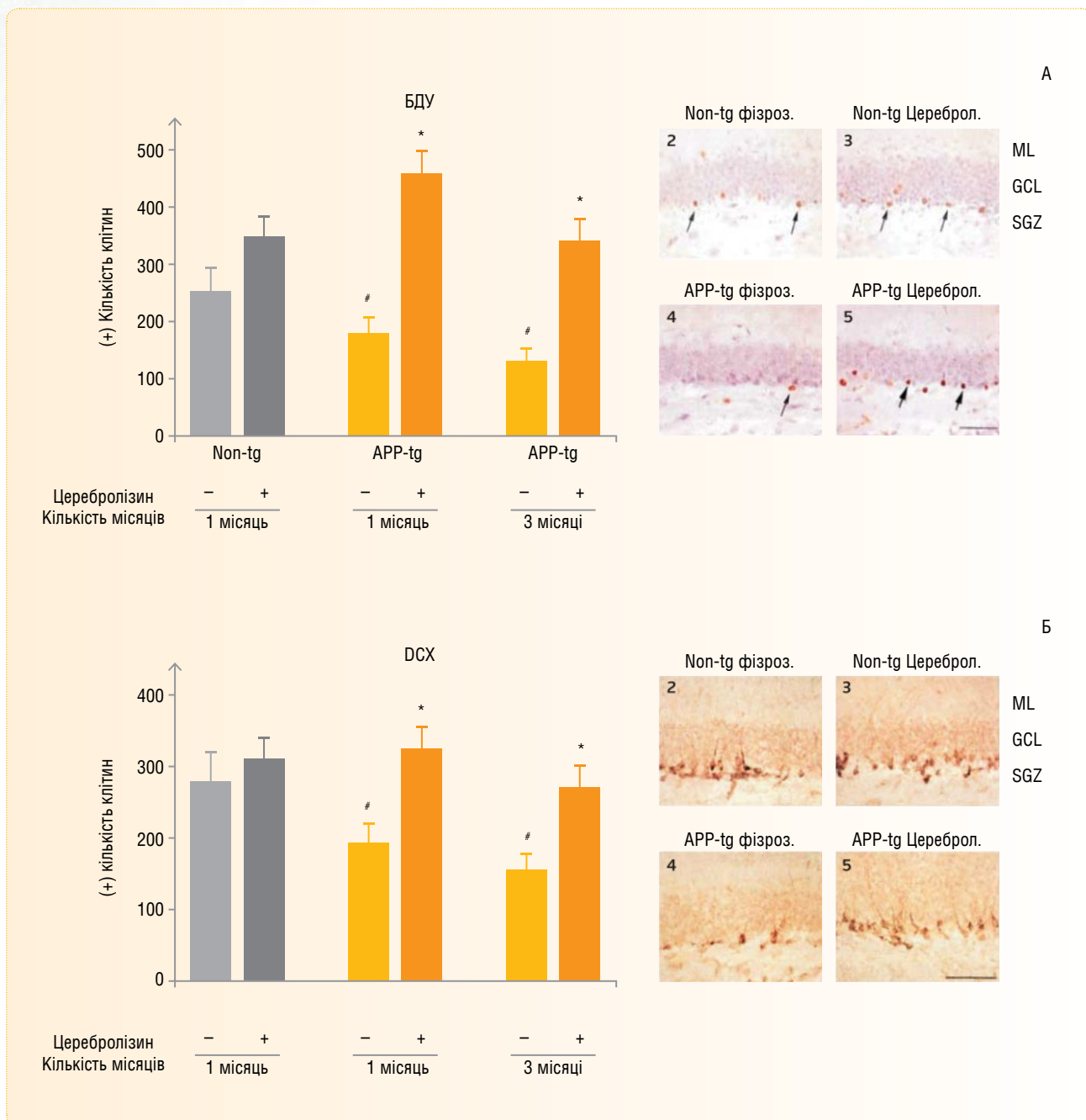
Оскільки за просторове навчання відповідає гіпокамп, виконання корелює із структурною цілісністю гіпокампа та його зв'язком із корою головного мозку.

Підсумовуючи вищезазначені дані, можна припустити, що Церебролізін модулює взаємозв'язок нейронів головного мозку, сприяючи відновленню росту пошкоджених відростків нейронів та підвищуючи синаптичну щільність, таким чином, підтримуючи здатність головного мозку адаптуватися до патологічних змін.

Регенеративна дія Церебролізіну також виявляється в його здатності підсилювати нейрогенез. Було з'ясовано, що багато факторів впливають на рівень нейрогенезу у зрілому головному мозку, як, наприклад, збагачення середовища (позитивний фактор) або хвороби головного мозку (негативний фактор). Стимуляція *in vivo* нервових клітин-попередників з метою проліферації, міграції до пошкодженої ділянки та диференціації вважається перспективним терапевтичним засобом у лікуванні неврологічних захворювань.⁸ У дослідженні інсульту було виявлено, що сигнальний шлях гена *sonic hedgehog* (Shh) бере участь у стимуляції післяінсультного нейрогенезу, що можна використати у розробці нових методів лікування інсульту.^{9,10} Вивчення моделей різних неврологічних захворювань на трансгенних тваринах показало значні зміни у процесі зрілого нейрогенезу у гіпокампі за умов патології.¹¹ Більше того, було з'ясовано, що нейрогенез у зрілому головному мозку є важливим як для функцій пам'яті у гіпокампі, так і для синаптичної пластичності. Тому лікарські засоби, здатні захистити синапси та сприяти нейрогенезу, є серйозним підґрунтям для розробки нових методів лікування.

¹²Нейрогенна дія Церебролізіну вивчалася на APP-трансгенних мишах, які отримували щодня інтраперитонеально ін'єкції Церебролізіну (5 мл/день) або фізрозчину протягом 1 та 3 місяців (мал. 2).

Мал.2. ¹²Церебралізін стимулює нейрогенез у моделі хвороби Альгеймера. Кількісний імуноцитохімічний аналіз БДУ- (А) та DCX-позитивних клітин (Б) у нетрансгенних (non-tg) та APP-трансгенних (APP-tg) мишей, що отримували (+) або не отримували (-) Церебралізін протягом 1 чи 3 місяців. ML – молекулярний шар; GCL – шар гранулярних клітин; SGZ – субгранулярна зона. #, p<0,05 пор. з нетрансгенною контрольною групою, що отримувала фізрозчин; *, p<0,05 пор. з APP-трансгенними мишами, що отримували фізрозчин.



Однією із найважливіших характеристик нейронів є їхня здатність зазнавати реактивних змін з метою регуляції їхньої синаптичної міцності, із подальшим посиленням чи пригніченням нейрональних взаємозв'язків. Було виявлено, що Церебролізин стимулює нейрорепаративні процеси *in vivo*, сприяючи пластичності хворого або старого головного мозку. ¹⁸Вичерпний огляд результатів експериментів із застосуванням Церебролізину було подано у статті Борнштейна та співавт. у 2012 р.

1. Satou T., Itoh T., Tamai Y., Ohde H., Anderson A.J., Hashimoto S., Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J Neural Transm* 2000;107(11):1253–62
2. Masliah E., Rockenstein E., Genetically altered transgenic models of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:175–83
3. 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):327–36
4. Rockenstein E., Adame A., Mante M., Moessler H., Windisch M., Masliah E., The neuroprotective effects of Cerebrolysin in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. *J Neural Transm* 2003;110(11):1313–27
5. Gschanes A., Windisch M., The influence of Cerebrolysin and E021 on spatial navigation of 24-month-old rats. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:313–21
6. Windholz E., Gschanes A., Windisch M., Fachbach G., Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 6-week-old rats. *Histochem J* 2000;32(2):79–84
7. Mallory M., Honer W., Hsu L., Johnson R., Rockenstein E., Masliah E., In vitro synaptotrophic effects of Cerebrolysin in NT2N cells. *Acta Neuropathol* 1999;97(5):437–46
8. Zhang R.L., Zhang Z.G., Chopp M., Ischemic stroke and neurogenesis in the subventricular zone, *Neuropharmacology* 2008;55:345–352
9. Dong H., Goico B., Martin M., Csernansky C.A., Bertchume A., Csernansky J.G., Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APP^{sw} (Tg2576) mutant mice by isolation stress. *Neuroscience* 2004;127(3):601–9
10. Donovan M.H., Yazdani U., Norris R.D., Games D., German D.C., Eisch A.J., Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 2006;495(1):70–83
11. van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R., Toni N., Palmer T.D., Gage F.H., Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415(6875):1030–4.
12. 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):265–75
13. Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2003;105(3):225–32
14. Gold P.E., The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behav Neural Biol* 1986;46(1):87–98
15. Akai F., Hiruma S., Sato T., Iwamoto N., Fujimoto M., Ioku M., Hashimoto S., Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol Histopathol* 1992;7(2):213–21
16. Francis-Turner L., Valouskova V., Nerve growth factor and nootropic drug Cerebrolysin but not fimbria-fornix growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci Lett* 1996;202(3):193–6
17. Valouskova V., Gschanes A., Effects of NGF, b-FGF, and cerebrolysin on water maze performance and on motor activity of rats: short- and long-term study. *Eurobiol Learn Mem* 1999;71(2):132–49
18. Bornstein N., Poon W.S., Allegri R.F., Guekht A., Masliah E., Dhez-Tejedor E., Thome J., Doppler E., Cerebrolysin: a review of a neurotrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders, *Drugs of Today* 2012;48(Supplement A):43–61

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

¹На сьогодні понад 1500 пацієнтів взяли участь у рандомізованих клінічних дослідженнях з оцінки ефективності Церебrolізину у лікуванні хвороби Альцгеймера (таблиця 1). Найдовший період спостереження становив 7 місяців, схема лікування – інтермітуюча терапія хронічного захворювання. Тривалість курсу лікування становила 4 тижні, перерва між курсами – 2–3 місяці. Церебrolізин вводився 5 днів на тиждень, щотижнево, внутрішньовенно, добова доза становила від 10 до 60 мл.

Таблиця 1. Аналіз клінічної ефективності Церебrolізину у терапії хвороби Альцгеймера за даними метааналізу С. Готьє, 2015

Дослідження (посилання)	Групи (دوزи)	Загальна кількість пацієнтів (та їхня кількість у кожній групі)	Тривалість курсового лікування (загальна тривалість лікування, враховуючи міжкурсові інтервали)	Закінчення періоду спостереження	Первинні кінцеві точки (позитивні показники)
Alvarez et al., 2006 (56) (dose-finding) Alvarez et al., 2011 (151) (subgroup analysis)	Церебrolізин (10 мл) Церебrolізин (30 мл) Церебrolізин (60 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	251 (60/65/68/58) 133 (32/34/35/32)	12 тижнів (12 тижнів)	24 тижні	ADAS-cog+, CIBIC+ (ADAS-cog+, CIBIC+, NPI) ADAS-cog+, CIBIC+ (ADAS-cog+, CIBIC+, DAD ініціація, NPI)
Alvarez et al., 2011 (58) (дослідження з комбінованою терапією)	Церебrolізин (10 мл) Донезепіл (10 мг) Церебrolізин (10 мл+ 10 мг)	197 (64/66/67)	2 x 4 тиж (16 тиж)	28 тиж	ADAS-cog+, CIBIC+ (CIBIC+)
Bae et al., 2000 (160)	Церебrolізин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	53 (34/19)	4 тиж (4 тиж)	4 тиж	ADAS-cog, CGI (ADAS-cog, MMSE, CGI)
Gavrilova et al., 2005 (163)	Церебrolізин (30 мл) Ривастигмін (до 12 мг)	60 (30/30)	2 x 4 тиж (16 тиж)	24 тиж	ADAS-cog, IADL, MMSE, CGI (ADAS-cog, IADL, CGI)
Muresanu et al., 2002 (162)	Церебrolізин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	60 (30/30)	6 тиж (6 тиж)	18 тиж	ADAS-cog, CIBIC+ (ADAS-cog, CIBIC+, DAD)
Panisset et al., 2002 (161)	Церебrolізин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	187 (94/93)	4 тиж (4 тиж)	12 тиж	ADAS-cog, CIBIC+ (CIBIC+, -DAD in the PP analysis-)
Rüther et al., 1994 (158) Rüther et al., 2000 (149) (продовжена фаза дослідження)	Церебrolізин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	120 (60/60) 101 (52/49)	4 тиж (4 тиж)	4 тиж (28 тиж)	CGI, SCAG, тест прокладання маршруту (CGI, SCAG, тест прокладання маршруту, NAI) CGI, SCAG, тест прокладання маршруту (CGI, SCAG, NAI)
Rüther et al., 2001 (148) Rüther et al., 2002 (164) (subgroup analysis)	Церебrolізин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	149 (76/73) 109 (60/49)	2 x 4 тиж (16 тиж)	16 тиж (28 тиж)	ADAS-cog, CGI (ADAS-cog, CGI, некогнітивна підшкала шкали ADAS) ADAS-cog, CGI (ADAS-cog, CGI, некогнітивна підшкала шкали ADAS)
Xiao et al., 2000 (159)	Церебrolізин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	157 (83/74)	4 тиж (4 тиж)	4 тиж	MMSE, CGI (MMSE, тест прокладання маршруту, NAI, CGI, SCAG)

DAD – шкала оцінки інвалідизації за деменції; NPI – нейропсихічний опитувальник; IADL – шкала оцінки інструментальної складової у повсякденній активності; DAD in the PP analysis – DAD за проведення аналізу у протокольній популяції; NAI – Нюрнберзький геронтопсихологічний опитувальник активності; ADAS-non-cog – некогнітивна підшкала шкали ADAS

²Для цього метааналізу було відібрано 6 рандомізованих подвійних сліпих, плацебоконтрольованих клінічних досліджень. Методологія зазначеного дослідження містила найширший діапазон узагальнених результатів клінічної ефективності високого рівня достовірності та репрезентувала комбінований підхід у проведенні метааналізу із використанням індивідуальних даних пацієнтів (individual patient data (IPD)^{3,4,5} та зведених даних (aggregate data (AD) публікацій з вищезазначених випробувань^{6,7,8} (таблиця 2).

Таблиця 2. ²Характеристика випробувань, обраних для метааналізу.

Дослідження	Trial duration	Randomized patients (N)	ITT patients		MMSE ¹ (mean)	Age (mean)	Female (%)	Data set
			(N)	(%)				
Alvarez et al., 2006	6 місяців	139	123	88,5%	19,7	73,6	70,7	IPD
Panisset et al., 2002	6 місяців	192	187	97,4%	20,6	74,2	58,3	IPD
Ruether et al., 2001	6 місяців	149	144	96,6%	17,3	73,0	58,3	IPD
Ruether et al., 1994	6 місяців	120	120	100,0%	21,6	71,5	65,8	AD
Total 6 m		600	574	95,7	19,8	73,2	62,7	
Bae et al., 2000	4 тижні	53	53	100,0%	15,7	71,6	66,2	AD
Xiao et al., 2000	4 тижні	157	157	100,0%	19,0	70,4	50,3	AD
Total 4 m		810	784	96,8%	19,3	72,5	60,3	

¹at baseline

IPD – individual patient data, AD – aggregate data

Dosage: All studies with a minimum of 4 weeks treatment (20 infusions) with 30 ml Cerebrolysin.

Основними методиками оцінки первинних кінцевих точок у зазначених дослідженнях було обрано:

CIBIC+	Clinical Interview-Based Impression of Change plus caregiver input – шкала оцінки стану пацієнтів на підставі враження лікаря та осіб, що доглядають пацієнтів
CGI	Clinician’s Global Impression of Change – оцінка зміни за шкалою загального клінічного враження (пункт 2 шкали)
ADAS-cog+	Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive subpart – modified – розширена версія шкали ADAS-cog (14 пунктів)
ADAS-cog	Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive subpart – когнітивна підшкала шкали оцінки хвороби Альцгеймера (11 пунктів)
MMSE	Mini-Mental State Examination – коротка шкала оцінки психічного статусу
ZVT	Zahlenverbindungstest (Trail-Making Test) – тест прокладання маршруту

Кінцеві точки в рамках досліджень та методи оцінки, використані для метааналізу, подано у таблиці 3.

Таблиця 3. ²Первинні показники ефективності за обраними дослідженнями та метааналізом.

Показники загальної ефективності

Дослідження	CIBIC+	CGI	ADAS-cog+	ADAS-cog	MMSE	ZVT
Alvarez (2006)	X		X			
Panisset (2002)	X			X		
Ruether (2001)		X		X		
Bae (2000)		X		X		
Xiao (2000)		X			X	
Ruether (1994)		X				X

Оцінка зміни
за загальними клінічними
показниками

Первинні когнітивні
показники

Коефіцієнт ефективності обчислювався за такими напрямками:

(1) Загальна клінічна оцінка:

- Розподілення за двома стандартними напрямками (покращення пор. з без змін/погіршення)
- Величина ефекту: відношення ризиків (odds ratio, OR); кількість хворих, що потребують лікування (number needed-to-treat, NNT)

(2) Когнітивний показник:

- Величина ефекту: стандартизована різниця середніх (standardized mean difference, SMD), що ґрунтується на зміні відносно вихідних значень; NNT

(3) Показники глобальної ефективності: (1)+(2):

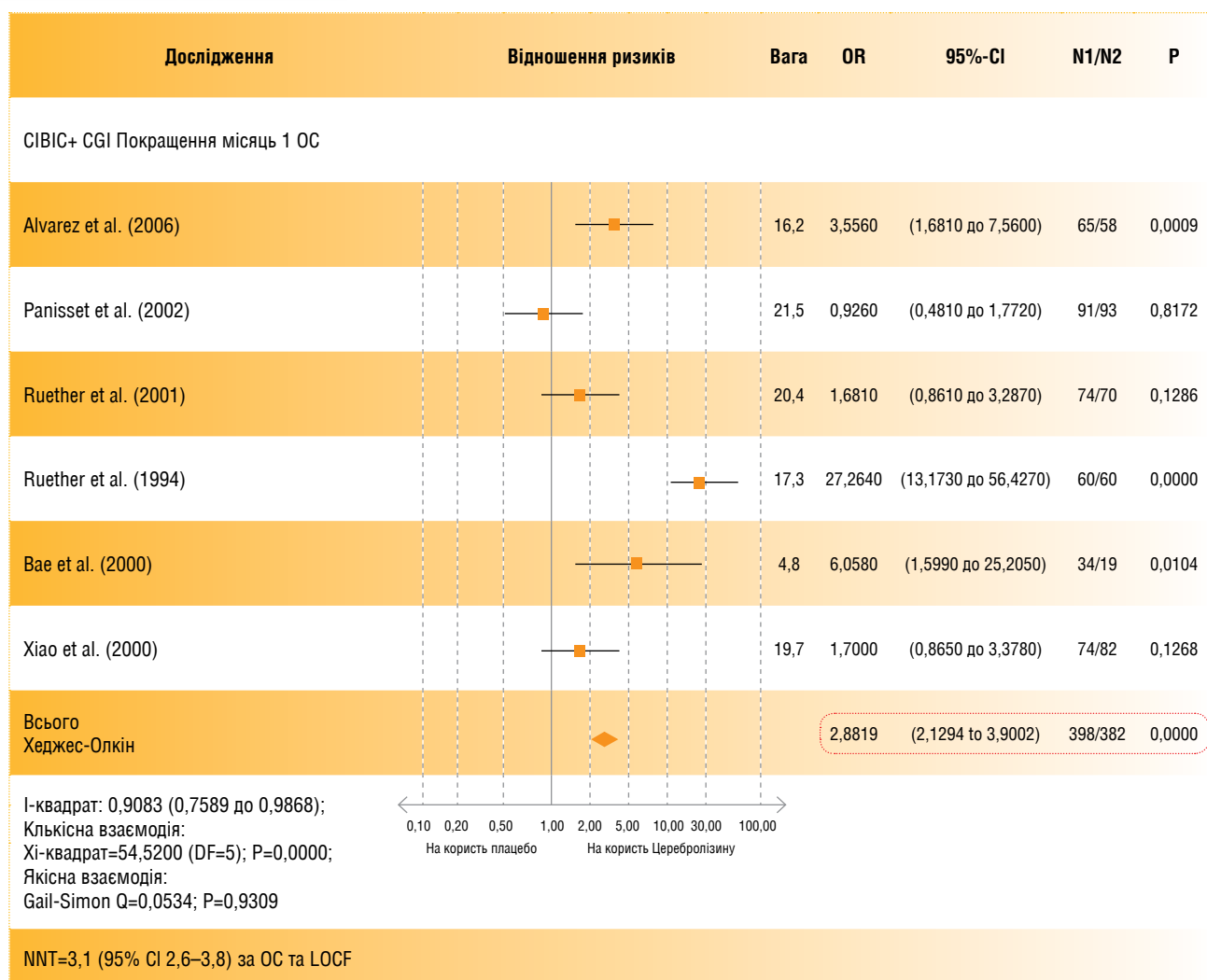
- Величина ефекту: статистика Манна-Уїтні (Mann-Whitney statistic, MW) для комплексного аналізу (процедура Вея-Лачіна, Wei-Lachin procedure); NNT
- Необхідні індивідуальні дані пацієнтів (individual patient data, IPD)
- Для статистичного аналізу було обрано пацієнтів, які почали отримувати лікування (intention-to-treat (ITT) patient population). За часовими показниками оцінювалися короткострокові результати після закінчення 1 місяця (6 випробувань) та довгострокові результати після закінчення 6 місяців (4 випробування).
- Пропущені значення обчислювалися за допомогою:
- Аналізу спостережуваних випадків (OC analysis), що вважається найбільш консервативним підходом у плацебо-контрольованих дослідженнях прогресуючих хвороб;
- Методу переносу даних останнього спостереження вперед (LOCF) як сенситивного аналізу.
- У випадку гетерогенності лікувальних ефектів у рамках випробувань застосовувалися два методи:
- Кількісний: χ^2 -квадрат (chi-square), I-квадрат (I^2)
- Якісний: тест Гейла-Сімона (Gail-Simon test): модель постійних ефектів (у випадку очевидної гетерогенності – модель з випадковими ефектами [метод Дерсимоніана-Ларда]).

Для оцінки безпеки, як складової величини ефекту та часозалежного елементу, було застосовано такі методи:

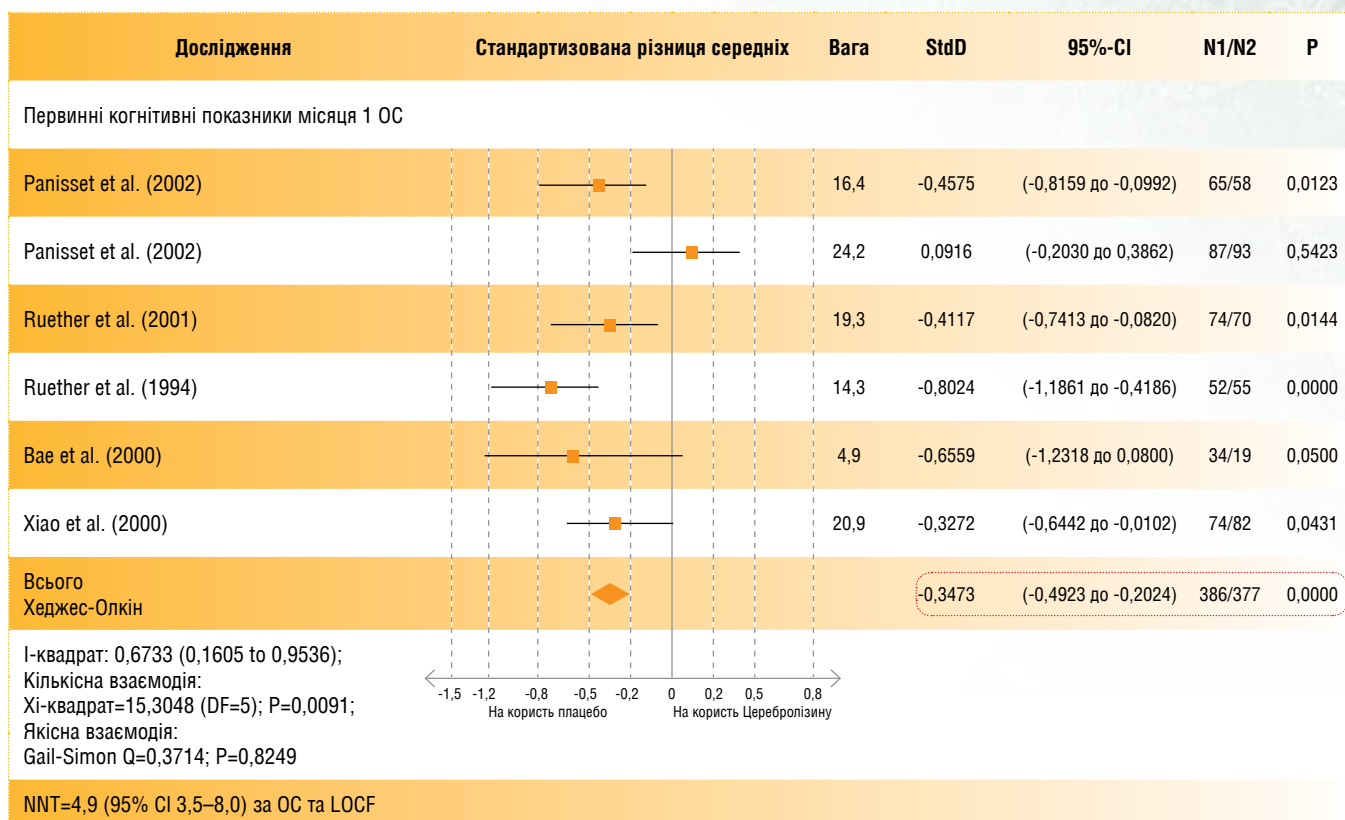
- Відношення ризиків (odds ratio, OR)
- Короткострокові результати після закінчення 1 місяця – не представлено у зв'язку з відсутністю даних
- Довгострокові результати після закінчення 6 місяців
- Загальне депонування (всі випробування)
- Кількість хворих, що потребують лікування (number-needed-to-treat, NNT)
- Короткострокові результати після закінчення 1 місяця
- Довгострокові результати після закінчення 6 місяців
- Комбінований метааналіз (всі випробування)

Результати метааналізу відповідно до первинних кінцевих точок подано на мал. 1–6.

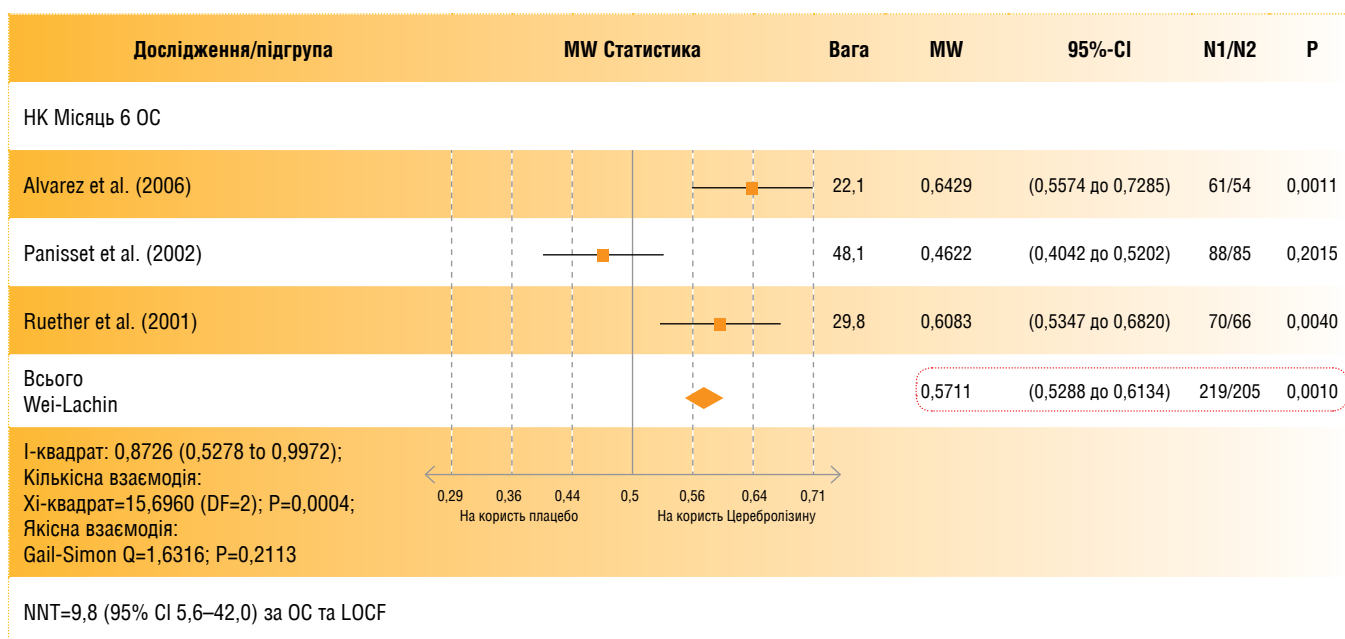
Мал. 1. ²Аналіз короткострокового ефекту згідно з оцінкою зміни за шкалою загального клінічного враження (місяць 1).



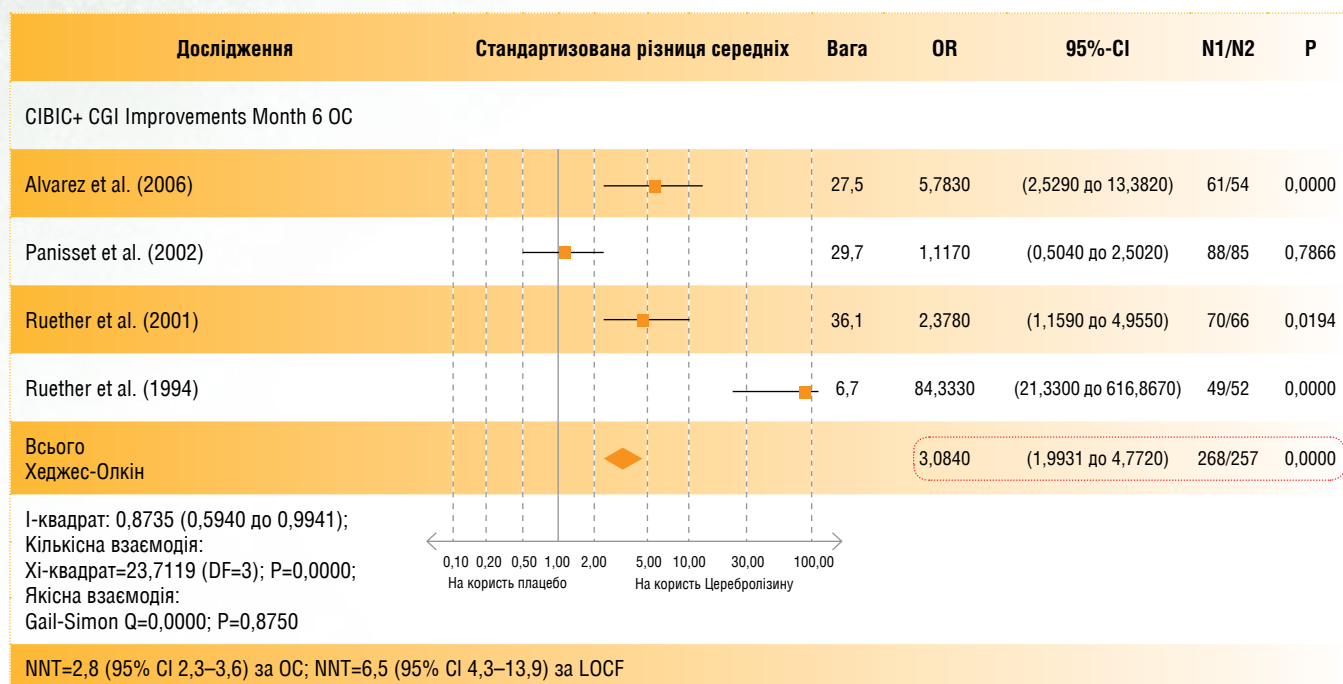
Мал. 2. ²Аналіз короткострокового ефекту за первинними когнітивними показниками (місяць 1).



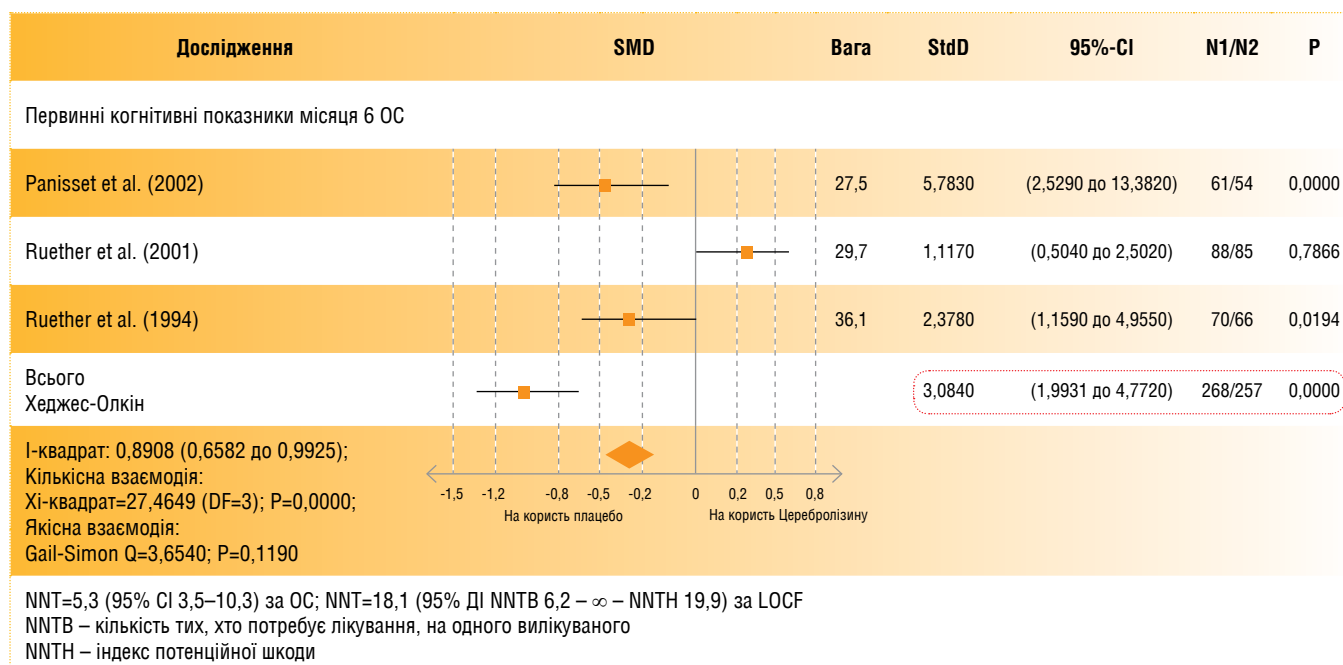
Мал. 3. ²Короткостроковий ефект за показниками глобальної ефективності (місяць 1).



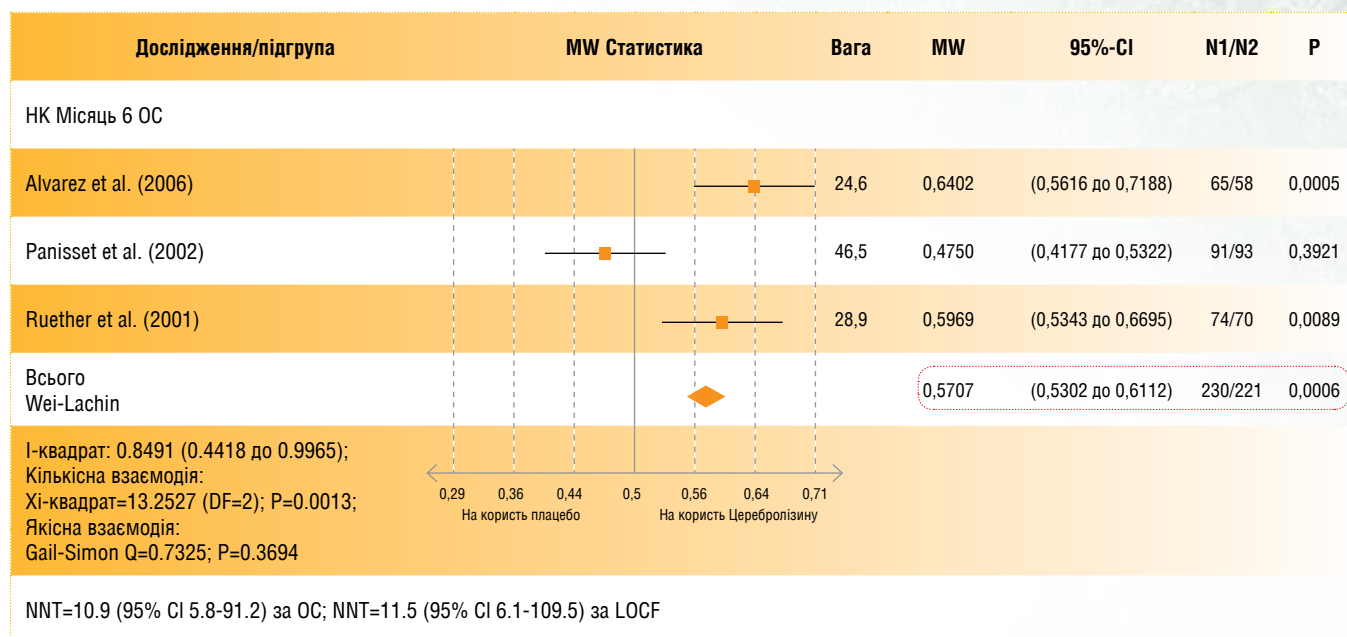
Мал. 4. Аналіз довгострокового ефекту згідно з оцінкою змін за шкалою загального клінічного враження (місяць 6).



Мал. 5. Аналіз довгострокового ефекту за первинними когнітивними показниками (місяць 6).



Мал. 6. Довгостроковий ефект за показниками глобальної ефективності (місяць 6).

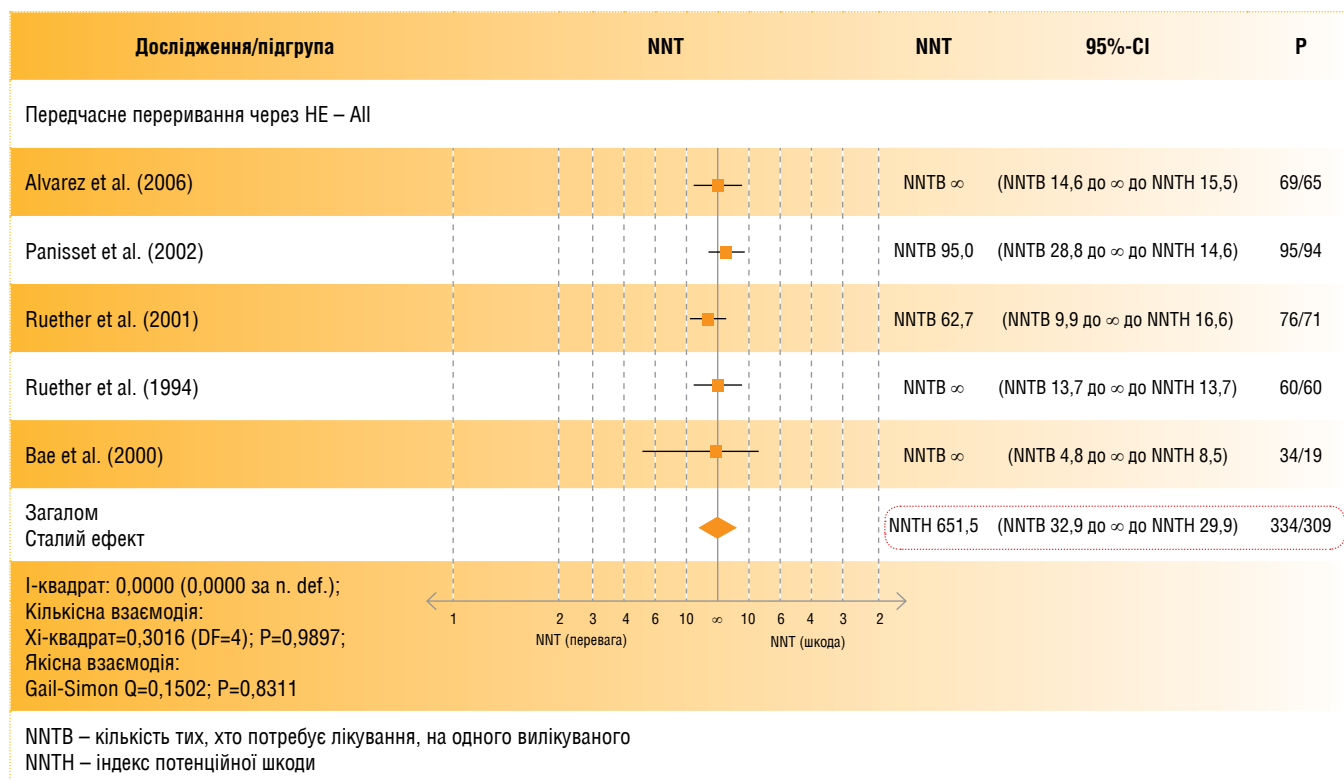
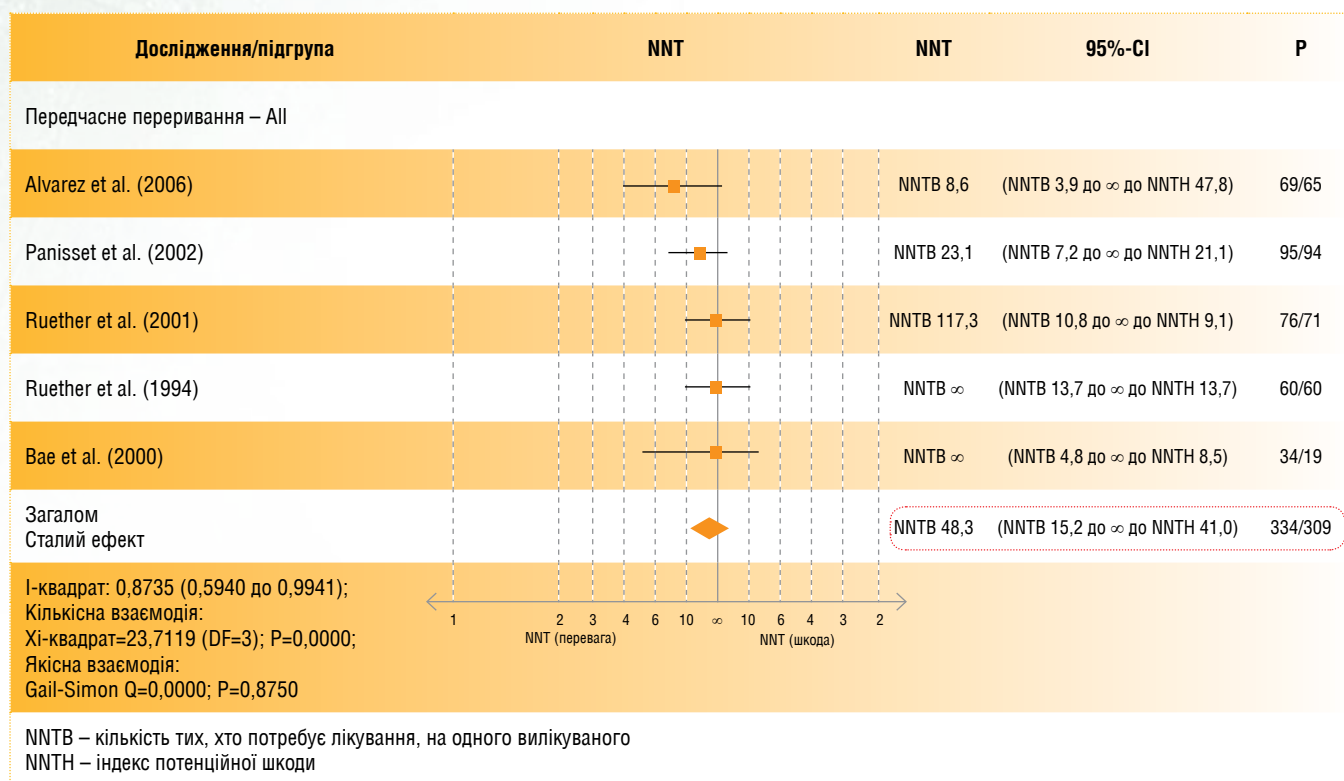


У підсумку метааналіз показав значну перевагу Церебрولىзину (доза 30 мл) порівняно з плацебо у лікуванні хвороби Альцгеймера. Зазначені результати було підтверджено обома вищезазначеними методами статистичного оцінювання:

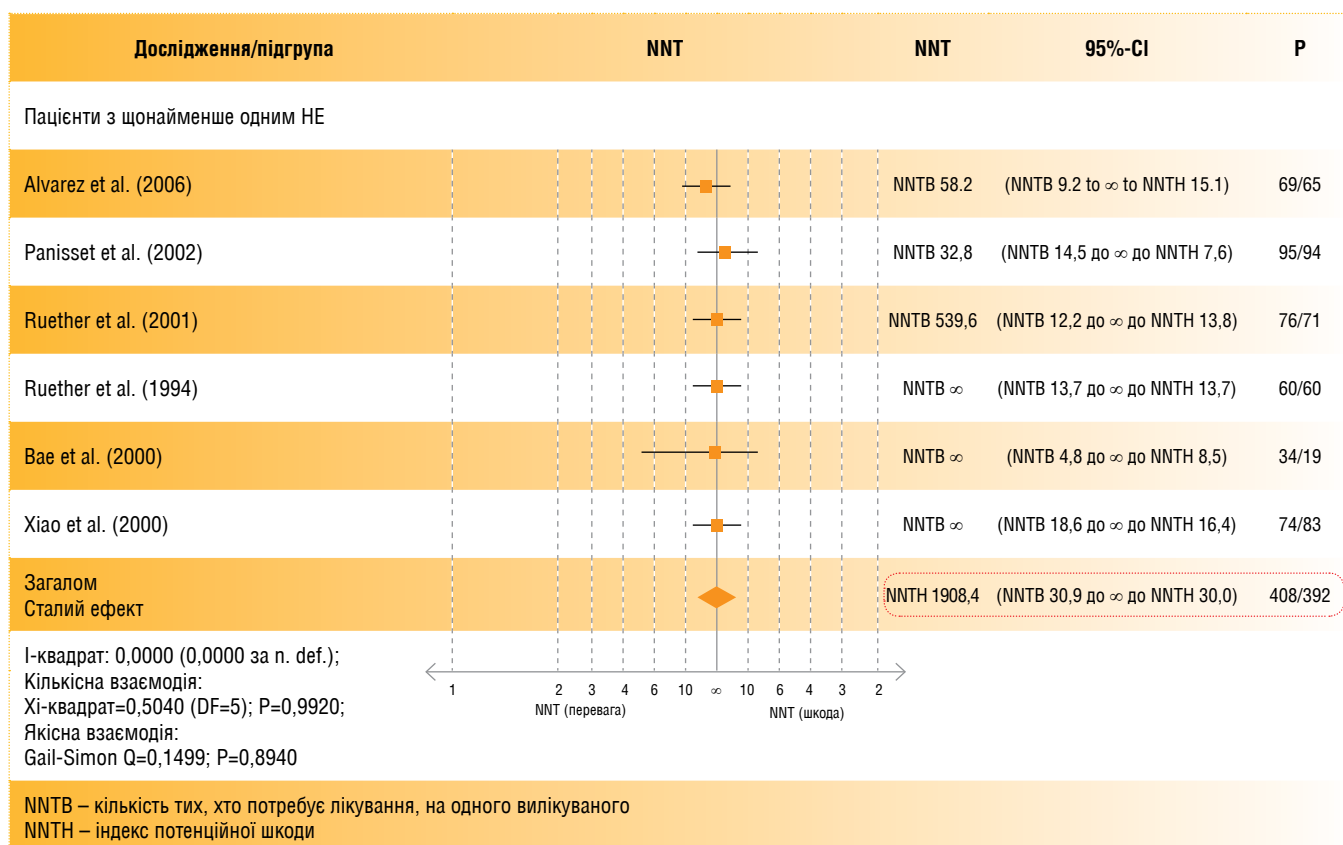
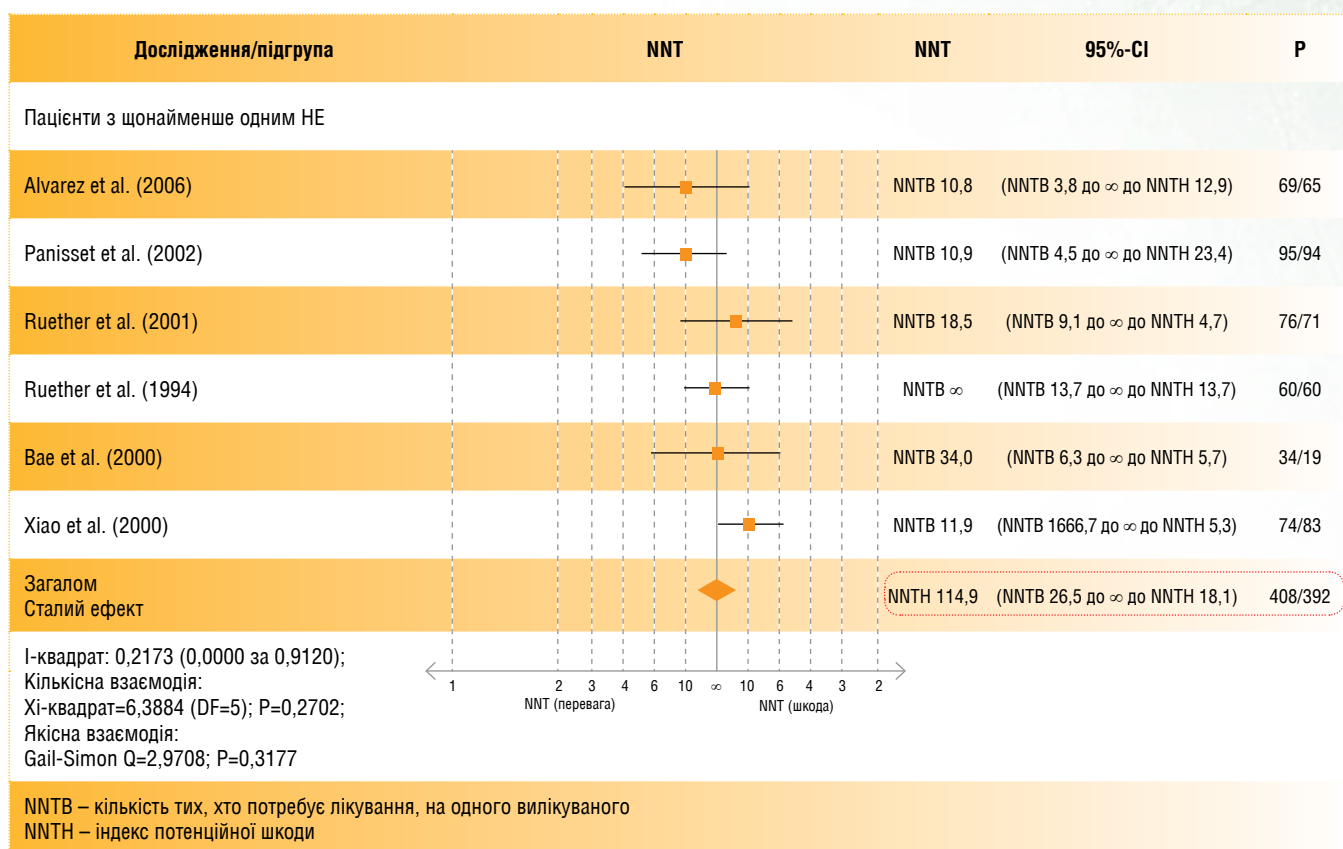
OC:	M1	NNT	M6	NNT
• Clinical global impression	p<0.0001	3.1	p<0.0001	2.8
• Cognitive outcome	p<0.0001	4.9	p=0.0010	5.3
• Global benefi	p=0.0006	9.8	p=0.0010	10.9
LOCF:	M1	NNT	M6	NNT
• Clinical global impression	p<0.0001	3.1	p=0.0002	6.5
• Cognitive outcome	p<0.0001	4.9	p=0.2168	18.1
• Global benefi	p=0.0006	9.8	p=0.0012	11.5

Метааналіз також підтвердив безпеку лікування Церебрولىзином. Результати оцінки безпеки узагальнено на мал. 7–10.

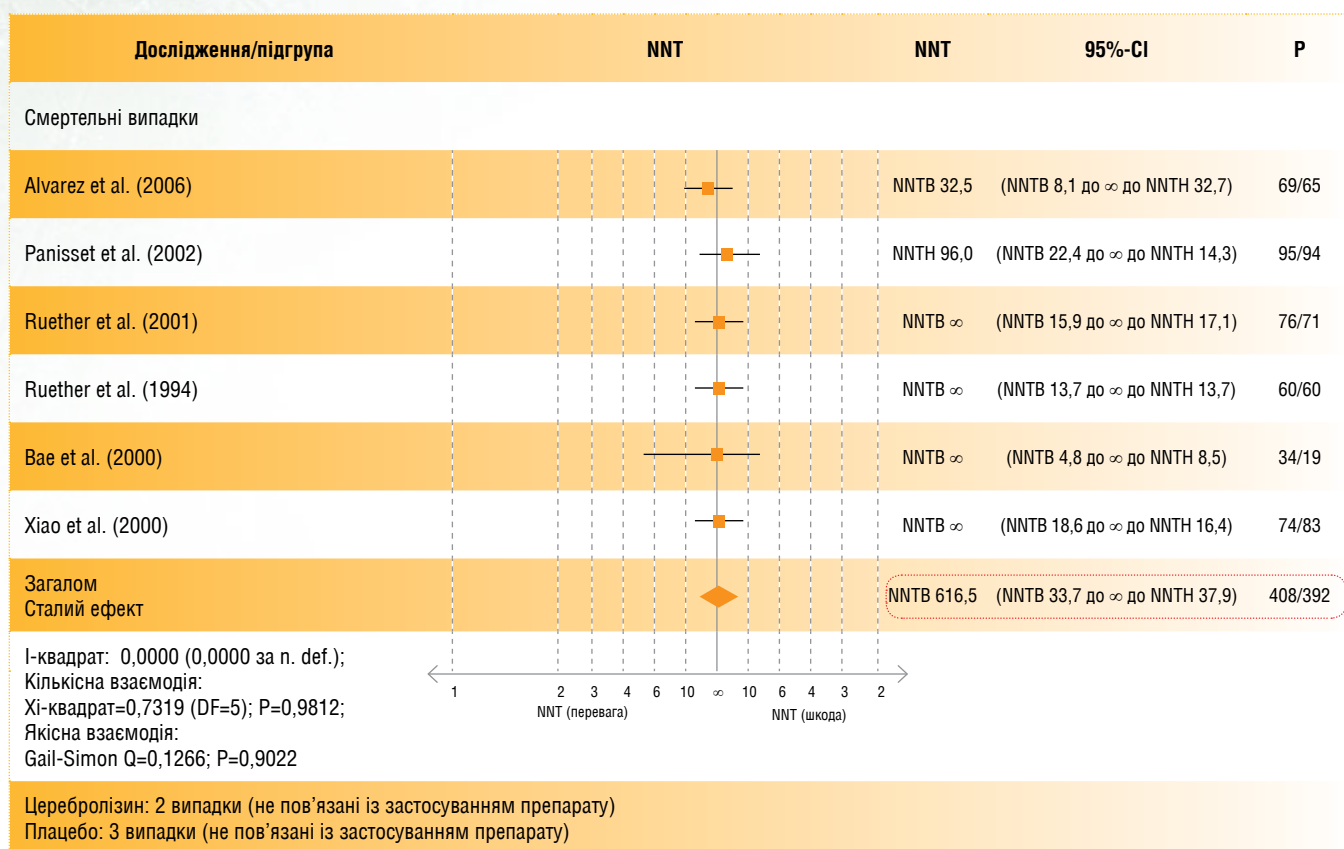
Мал. 7. ²Результати оцінки безпеки 30 мл Церебралізину порівняно з плацебо у лікуванні хвороби Альцгеймера (NNT): передчасне переривання лікування, в тому числі через небажані ефекти (НЕ).



Мал. 8. ²Результати оцінки безпеки 30 мл Церебралізину порівняно з плацебо у лікуванні хвороби Альцгеймера (NNT): пацієнти з щонайменше одним НЕ та щонайменше одним серйозним НЕ.



Мал. 9. ²Результати оцінки безпеки 30 мл Церебролізину в порівнянні із плацебо у лікуванні хвороби Альцгеймера (NNT): смертельні випадки



Мал. 10. ²Результати оцінки безпеки 30 мл Церебролізину порівняно з плацебо у лікуванні хвороби Альцгеймера (OR): передчасне переривання лікування, пацієнти з щонайменше одним НЕ або серйозним НЕ та смертельні випадки.

	Дослідження тривалістю 6 місяців (3 випробування)	Загальне депонування (6 випробувань)
Передчасне переривання • Через НЕ	OR 1.64 (95% CI 0.84-3.19) OR 0.84 (95% CI 0.11-6.24)	OR 1.64 (95% CI 0.90-3.03) OR 1.08 (95% CI 0.14-8.14)
Пацієнти з щонайменше • Один НЕ • Один серйозний НЕ	OR 1.22 (95% CI 0.81-1.84) OR 0.86 (95% CI 0.37-2.03)	OR 1.05 (95% CI 0.78-1.42) OR 0.92 (95% CI 0.42-1.98)
Смерть	не представлено у зв'язку з відсутністю даних	OR 1.60 (95% CI 0.18-18.8) Церебролізин: 2 випадки (не пов'язані із застосуванням препарату) Плацебо: 3 випадки (не пов'язані із застосуванням препарату)

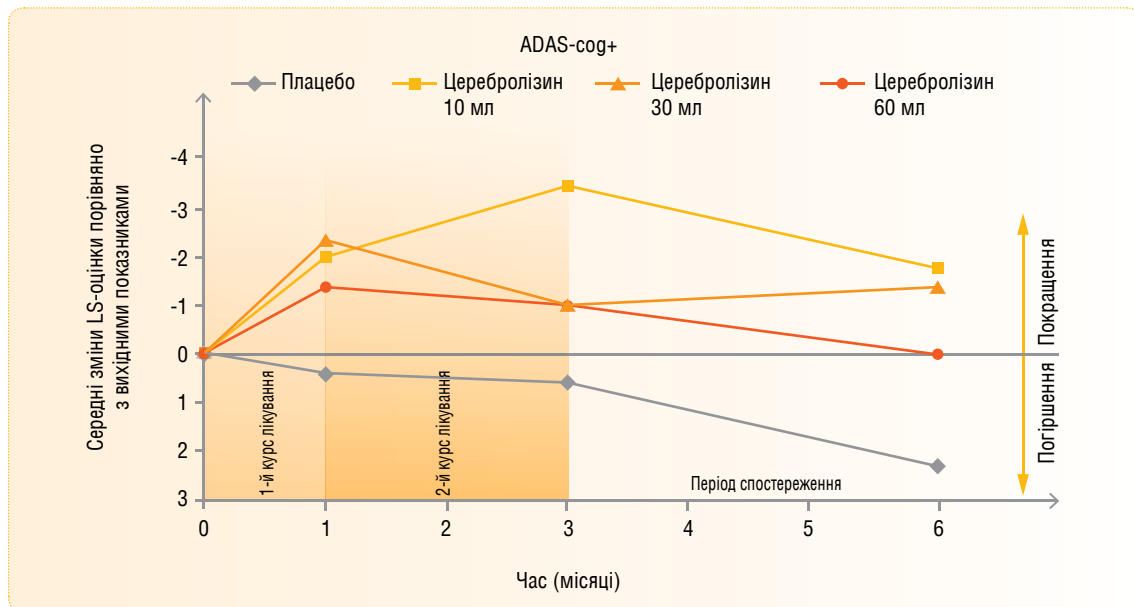
Проведений метааналіз випробувань Церебролізину у лікуванні хвороби Альцгеймера підтвердив, що:

Церебролізін у добовій дозі 30 мл є ефективним за результатами рандомізованих досліджень із періодом спостереження 6 місяців

Рівень безпеки використання Церебролізину (30 мл добової дози) дорівнює безпеці використання плацебо, таким чином, прогнозуючи сприятливе відношення ризик-користь у пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

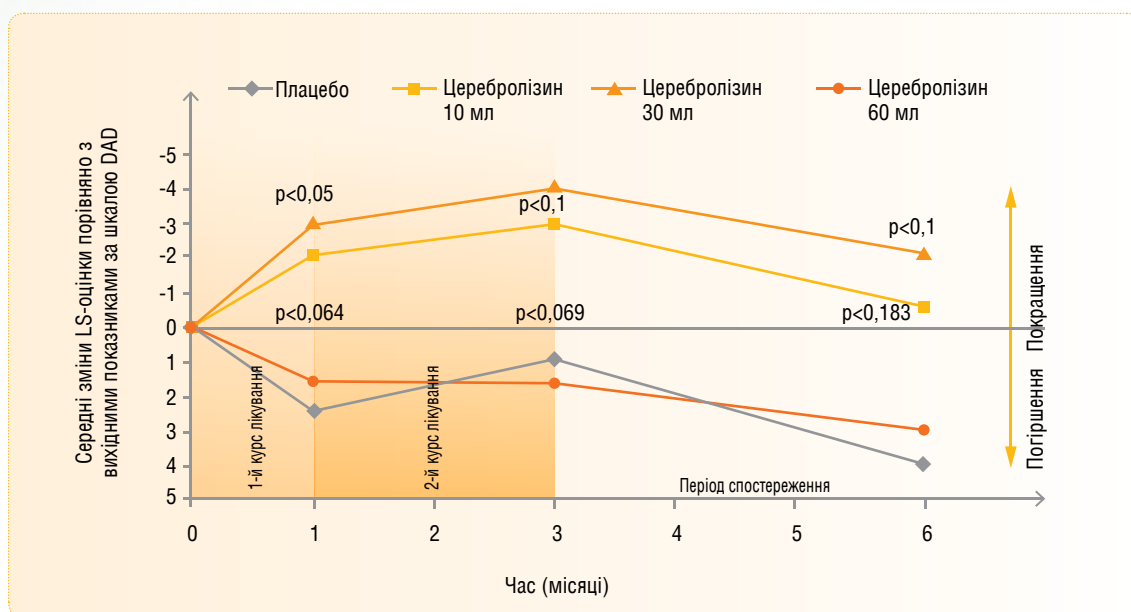
³Відповідно до дозопошукових досліджень Альвареса та співавт. від 2006 р., для відновлення когнітивних функцій у пацієнтів із легким та помірним ступенем хвороби Альцгеймера відповідними та ефективними є дози у 10 та 30 мл (мал. 11).

Мал. 11. ³Схожі переваги щодо відновлення когнітивних функцій під час лікування Церебролізином було підтверджено при щоденному лікуванні дозами у 10 та 30 мл.



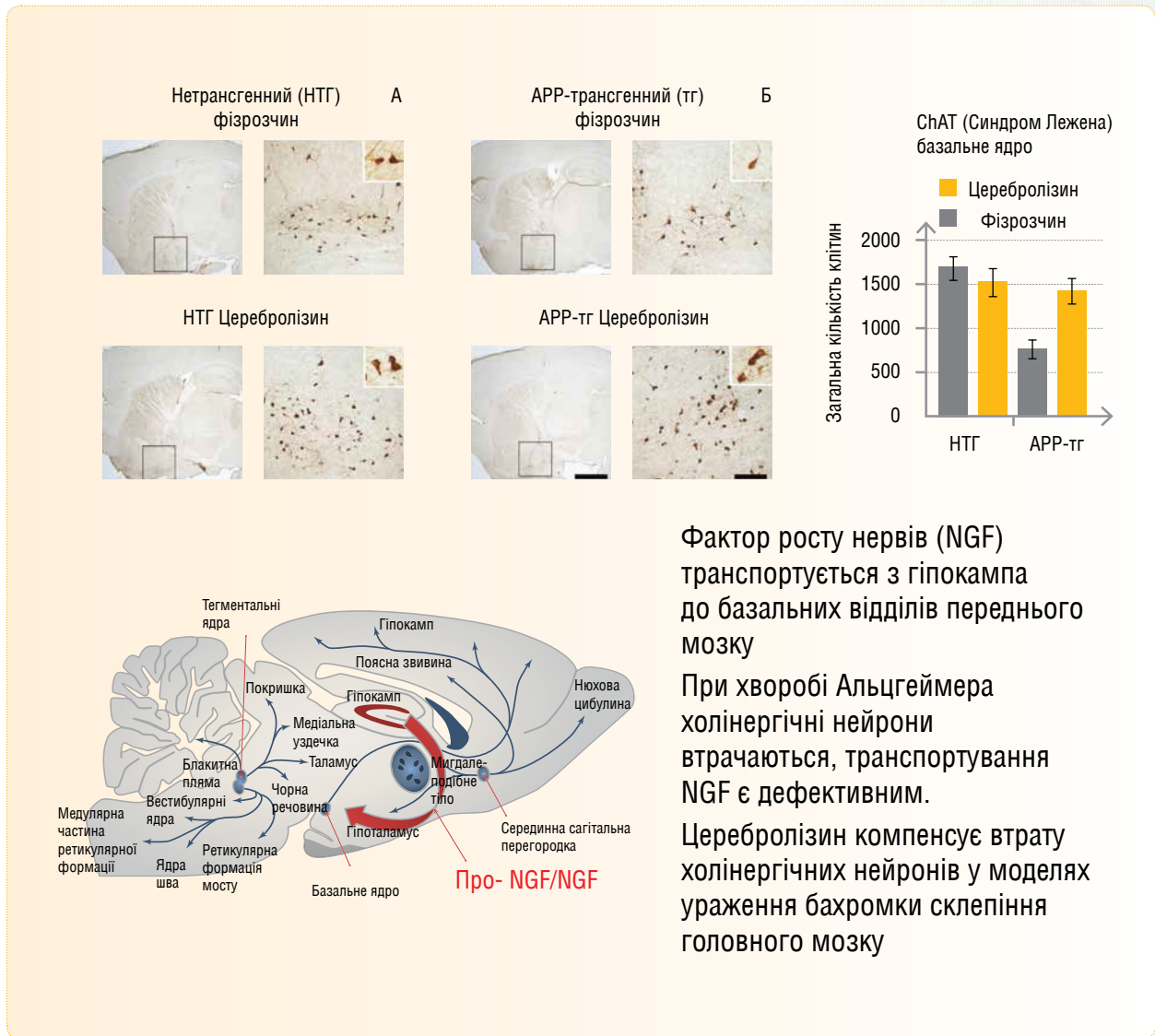
Було також доведено, що Церебролізін покращує функціонування у повсякденній активності (ADL (activities of daily living) в щоденній дозі 30 мл (мал. 12).

Мал. 12. ³Ефективність Церебролізіну у покращенні функціонування у повсякденній діяльності. Курс лікування 1:5 днів на тиждень; курс лікування 2:2 дні на тиждень. DAD – Шкала інвалідизації через деменцію.



^{9,10}У всіх випробуваннях із періодом спостереження протягом 6 місяців у пацієнтів із хворобою Альцгеймера та судинною деменцією було відзначено значний пролонгований лікувальний ефект Церебролізіну тривалістю до декількох місяців (мал. 11–12; період наступного спостереження). Цей ефект позначився на поведінкових та інших функціональних покращеннях за оцінкою результатів нейропсихіатричних тестів та повсякденної діяльності. І саме наявність цього факту припускає значну відмінність механізму дії Церебролізіну при хворобі Альцгеймера від механізму дії інгібіторів холінергестерази. ¹¹Підтверджується, що Церебролізін має хворобомодифікуючу дію, підвищує виживання холінергічних нейронів у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (мал. 13).

Мал. 13. ¹¹Покращена виживаність холінергічних нейронів (модель хвороби Альцгеймера): хворобомодифікуюча дія Церебролізину у пацієнтів із хворобою Альцгеймера.



Фактор росту нервів (NGF) транспортується з гіпокампа до базальних відділів переднього мозку

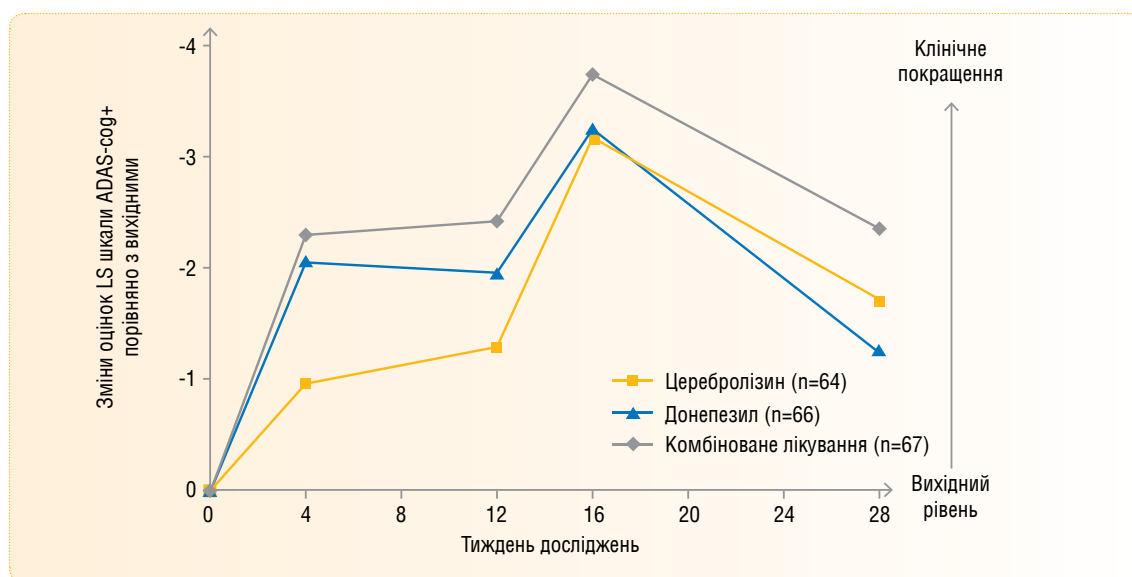
При хворобі Альцгеймера холінергічні нейрони втрачаються, транспортування NGF є дефективним.

Церебролізін компенсує втрату холінергічних нейронів у моделях ураження бахромки склепіння головного мозку

¹³У довгостроковому (протягом 3 років) проспективному відкритому дослідженні Гаврилової та співавт. у 2011 р. оцінювався превентивний потенціал лікування Церебролізином пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями (mild cognitive impairment, MCI). Аналіз ефективності трирічних курсів лікування Церебролізином, двічі на рік, у групах пацієнтів похилого віку із синдромом MCI, зі схожими вхідними показниками щодо кількості в кожній групі, віку, статі та розподілу генотипів ApoE4(+) та ApoE4(-) довів перевагу лікування Церебролізином, зокрема, у гальмуванні порушень когнітивних функцій та запобіганні прогресії захворювання, із подальшою зміною діагностичної категорії хвороби Альцгеймера. Церебролізін виявив більший ефект у пацієнтів із MCI із наявним генотипом ApoE4(+) – генетичним фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера.

Хворобомодифікуючий механізм дії Церебролізину припускає, що комбінована терапія із застосуванням симптоматичного лікування інгібіторами ацетилхолінестерази може мати додаткові клінічні переваги для пацієнтів із хворобою Альцгеймера. ¹⁴Цю гіпотезу було досліджено під час рандомізованого подвійного сліпого контрольованого випробування із комбінацією Церебролізину та донепезилу. В процесі випробування, в якому брали участь пацієнти із легким та помірним ступенем (12–25 за шкалою MMSE) хвороби Альцгеймера, оцінювалися безпека та ефективність Церебролізину (10 мл; n=64), донепезилу (10 мг; n=66) та комбінованого лікування зазначеними препаратами (n=67). Церебролізін застосовували протягом двох курсів лікування, у кожному з яких робилися 20 щоденних інфузій 10 мл Церебролізину 5 днів на тиждень. Перерва між курсами становила 2 місяці, період спостереження (до 7-го місяця) тривав три місяці після другого курсу лікування Церебролізином. Донепезил вводився безперервно щоденно протягом усього періоду спостереження в процесі дослідження. Результати узагальнено на малюнках 14–15 та у таблиці 4. Комбінована терапія виявила найкращий когнітивний ефект (мал. 14).

Мал. 14. ¹⁴Церебролізін у комбінації із донепезилом дає кращий терапевтичний ефект у пацієнтів із хворобою Альцгеймера порівняно із монотерапією.



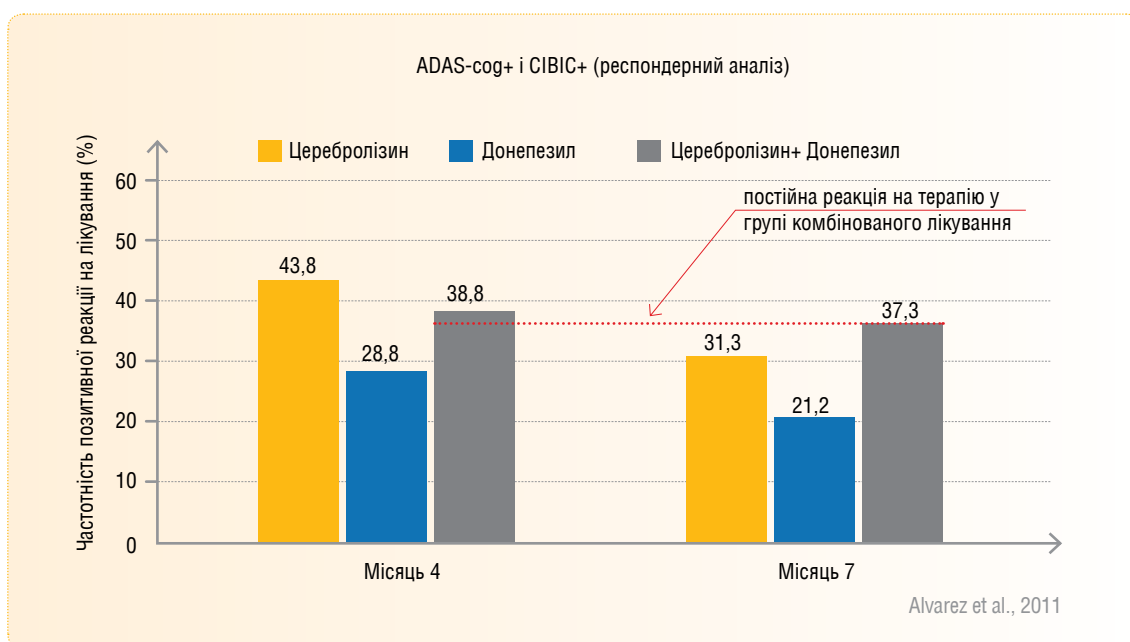
Початок дії Церебролізину проявився пізніше, ніж початок дії донепезилу. Проте монотерапія Церебролізином показала когнітивні переваги, і ця дія тривала довше, незважаючи на відмінності у схемах лікування зазначеними лікарськими засобами (безперервна терапія донепезилом порівняно із курсовою терапією Церебролізином). Глобальні показники також були значно покращені в процесі комбінованої терапії порівняно з монотерапією донепезилом (таблиця 4).

Таблиця 4. ¹⁴Оцінка переваг монотерапії Церебролізином та комбінованої терапії порівняно з монотерапією донепезилом за глобальними показниками.

CIBIC+ Response	Odds ratio (95% CI)	значення p
Церебролізін пор. з донепезилом	2,9 (1,4 до 6,0)	0,003
Церебролізін пор. з комбінованим лікуванням	1,1 (0,5 до 2,2)	0,870
Донепезил пор. з комбінованим лікуванням	0,4 (0,2 до 0,7)	0,005

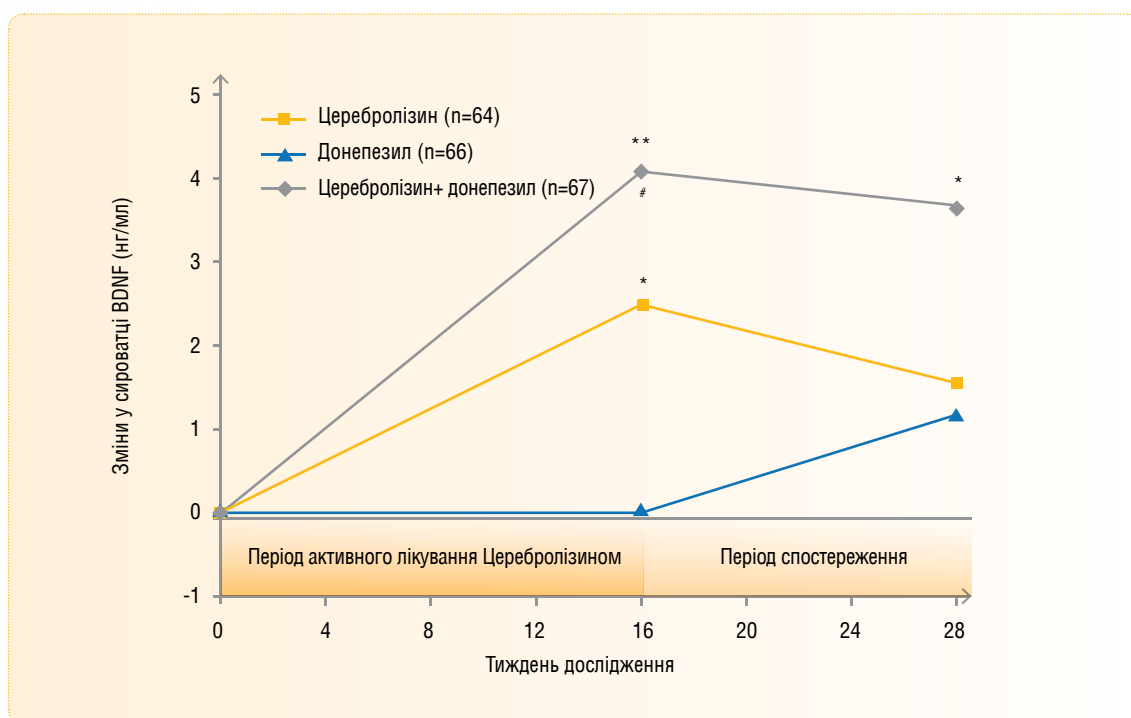
Варто зауважити, що комбінація Церебролізін + донепезил показала найвищу частотність позитивної реакції на комбіноване лікування (за шкалами ADAScog+ та CIBIC+) на кінцевій точці й відсутність тенденції до погіршення у частотності реакції з 16-го до 28-го тижня (мал. 15).

Мал. 15. ¹⁴Довгострокова перевага комбінованої терапії порівняно з монотерапією, відповідно до частотності позитивної реакції на лікування, за комплексом когнітивних та глобальних показників.



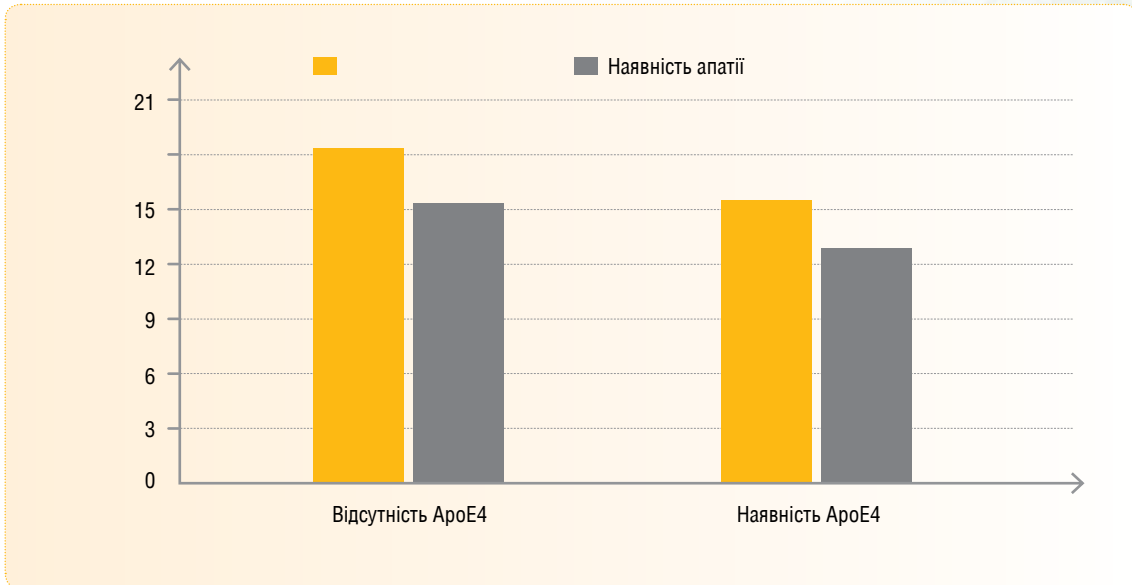
^{1,15,16}Всі вищезазначені дані показали, що комбінована терапія Церебролізін + інгібітор ацетилхолінестерази може значно покращити стандарт лікування пацієнтів із легким та помірним ступенем хвороби Альцгеймера. Основною перевагою комбінованої терапії є більш виражена відповідь на терапію інгібіторами ХЕ й додаткове покращення (порівняно з монотерапією інгібіторами ацетилхолінестерази) когнітивних функцій на 4 бали за шкалою ADAS-cog+. ^{1,16}Також було доведено, що як монотерапія Церебролізином, так і комбінована терапія Церебролізином та донепезилом значно стимулює синтез нейротрофічного фактора мозку (BDNF) (рис. 16) та рівні інсуліноподібного фактора росту – 1 (IGF-1), одночасно знижуючи рівень фактора некрозу пухлин – альфа (TNF-alfa).

Мал 16. ^{1,16}Комбінована терапія значно підвищила рівень сироватки й стимулювала підвищення рівня BDNF порівняно з монотерапією.



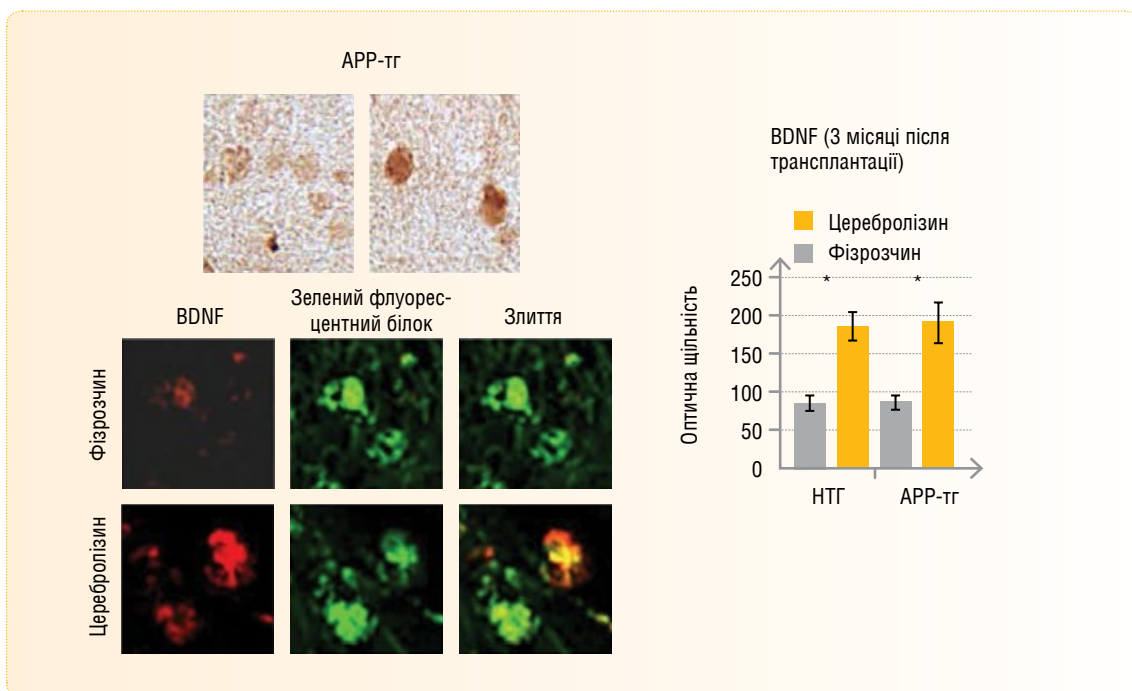
¹⁷Стимуляція Церебролізином синтезу BDNF знову підтверджує його нейротрофічний механізм дії та пояснює клінічні переваги у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Такий висновок узгоджується із базовим дослідженням ролі нейротрофічного фактора мозку (BDNF) у нормі й патології та з результатами останніх вивчень щодо кореляції рівня сироватки BDNF та генотипу ApoE4 із апатією у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (Alvarez, у друці, мал. 17).

Мал. 17. Рівні генотипу ApoE4 та BDNF, пов'язані з апатією, у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (Alvarez, у друці).



Результати останніх досліджень показали, що Церебролізин може підтримувати виживання та функціонування трансплантованих клітинних імплантів (нейтральних стовбурових клітин, neural stem cells, NCS) за допомогою BDNF-залежних механізмів (мал. 18; Masliah, у друці).

Мал. 18. Церебролізин підвищує експресію BDNF у трансплантованих NSC у APP-тг мишей (3 місяці після трансплантації; Masliah, у друці).



Клітинна терапія вважається перспективним терапевтичним напрямом лікування нейродегенеративних захворювань. Деякі з основних перешкод у розробці методів зазначеної терапії стосуються якості, стійкості та довгострокового виживання трансплантованих клітин. Нейротрофічне лікування може стати важливою складовою успішного розвитку цієї перспективної терапевтичної галузі.

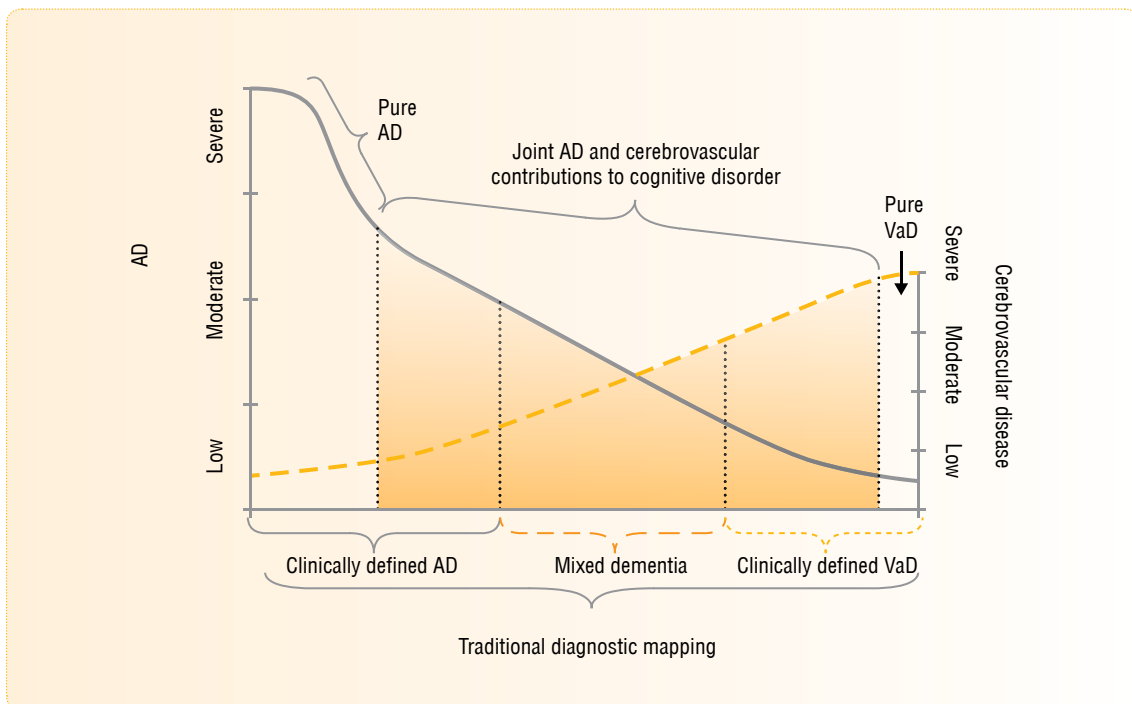
1. Alvarez X.A. and Fuentes P., Cerebrolysin in Alzheimer's disease, *Drugs of Today*, 2011; 47(7): 487–513
2. Gauthier S., Proano J.V., Jia J., Froelich L., Vester J.C., Doppler E., Cerebrolysin in mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials, *Journal of Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2014 (accepted for publication)
3. Alvarez X.A., 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. and 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
4. Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M. and Cerebrolysin study group, Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent, *J. Neural Transm*, 2002; 109:1089–1104
5. Ruether E., Husmann R., Kinzler 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):253–63
6. Ruther 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
7. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K. et al., A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease, *J Am Geriatr Soc*, 2000; 48(12):1566–71
8. Xiao S.F., Yan H.Q., Yao P.F., Cerebrolysin Study Group, Efficacy of FPF 1070 (cerebrolysin) in patients with Alzheimer's disease – A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Clin Drug Invest*, 2000; 19(1):43–53
9. Plosker G.L., Gauthier S., Spotlight on cerebrolysin in dementia, *CNS Drugs*, 2010; 24:263–6
10. Plosker G.L., Gauthier S., Cerebrolysin: a review of its use in dementia, *Drugs Aging*, 2009; 26:893–915
11. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnestock M., Doppler E., Novak P., Moessler H. and Masliah E., Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease, *Journal of Neuroscience Research*, 2013; 91:167–177
12. Rockenstein E., Ubhi K., Pham E., Michael S., Doppler E., Novak P., Inglis C., Mante M., Adame A., Alvarez X. A., Moessler H. and Masliah E., Beneficial effects of a neurotrophic peptidergic mixture persist for a prolonged period following treatment interruption in a transgenic model of Alzheimer's disease, *J Neurosci Res*, 2011; 89:1812–21
13. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Fedorova Ya.B., Selezneva N.D., Kalya Ya.B., Roshchina I.F., Odinak M.M., Emelin A.Yu., Kashin A.V., Gustov A.V., Antipenko E.A., Korshunova Yu.A., Davydova T.A., and Messler G., Potential of Preventive Treatment of Alzheimer's Disease: Results of a Three-Year Prospective Open Comparative Trial of the Efficacy and Safety of Courses of Treatment with Cerebrolysin and Cavinton in Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment Syndrome *Neuroscience and Behavioral Physiology*, Vol. 41, No. 4, May, 2011
14. Alvarez X A., Cacabelos R., Sampedro C. et al., Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil, *Curr Alzheimer Res*, 2011; 8:583–91
15. Alvarez X.A., Iglesias O., Aleixandre M., Linares C., Figueroa J., Muresanu D., Moessler H., Cerebrolysin and combination therapy enhance serum BDNF levels in Alzheimer's disease patients, Poster session of AAIC, Copenhagen (2014)
16. Alvarez X.A., Sampedro C., Cacabelos R., Linares C., Aleixandre M., Garcia-Fantini M., Moessler H., Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin, *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009 Aug; 12(7):867–72
17. Anastasia A. and Hempstead B.L., BDNF function in health and disease, *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, 2014, <http://www.nature.com/nrn/posters/bdnf>

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ У ЛІКУВАННІ СУДИННОЇ ДЕМЕНЦІЇ

¹Термін «судинні когнітивні розлади» (vascular cognitive impairment, VCI) було введено для опису гетерогенної групи когнітивних порушень, етіологія яких пов'язана із судинами. VCI підвищує ступінь захворюваності, неієздатності та медичних витрат населення похилого віку, знижує якість життя. Порівняно із хворобою Альцгеймера, VCI, зокрема судинна деменція (vascular dementia, VaD), асоціюється з більшими медичними втратами.

²⁻⁴Беручи до уваги значний тягар VCI для економіки та охорони здоров'я, її попередження та лікування є найпріоритетнішими напрямками наукових та клінічних досліджень.⁵Важливо зауважити, що різні форми когнітивних розладів та деменція часто співіснують (мал. 1), а лікування, ефективне у випадку хвороби Альцгеймера, може бути корисним і для лікування VCI.

Мал. 1. ⁵Більшість випадків деменції мають змішану етіологію (видозмінено з Д.С. Кнопман, 2006).



⁶Відомо, що є багато факторів, які призводять до розвитку VCI та деменції, зокрема фактори, типові для хвороби Альцгеймера (мал. 2). Тому існує значний збіг потенційних терапевтичних мішеней для обох хвороб.

Мал. 2. ⁶Етіологічні фактори VCI/деменції (видозмінено з К.А.Джелінджер, 2013).



⁷Наразі не існує спеціального загальноухваленого лікарського засобу для лікування судинної деменції, а дію ліків, що зазвичай використовуються за хвороби Альцгеймера, наприклад, мемантин та група інгібіторів ацетилхолінестерази мають незначний позитивний вплив на когніцію при судинній деменції.

⁸Протягом останніх років Церებролізин довів свою ефективність у пацієнтів з легкою та помірною стадією хвороби Альцгеймера (див. попередній розділ). Препарат застосовується майже у 50 країнах світу в лікуванні деменції, інсульту та ЧМТ. Саме це стало підґрунтям для огляду міжнародною організацією Cochrane Collaboration (Кохранівська співпраця) існуючих клінічних даних щодо використання Церებролізину у лікуванні судинної деменції. З цією метою до огляду було включено всі релевантні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), сліпі або відкриті. Оцінювалося застосування Церებролізину у будь-якій дозі та протягом будь-якої тривалості лікування порівняно з контрольними процедурами, в порівнянні із плацебо, або відсутністю лікування, або поєднанням з іншими методами лікування, коли порівнялося використання Церებролізину, плацебо та іншого лікарського засобу. Загалом було визначено 21 потенційно достовірне випробування.⁹⁻¹⁷Лише шість із них було включено до метааналізу із загальною кількістю учасників 597 (мал. 3).

Два РКВ були багатоцентриними (Guekht et al., 2011, Xiao et al., 1999), а чотири інших – одноцентриними. Обсяг вибірки становив від 29 до 242 учасників (у двох багатоцентричних дослідженнях брали участь >100 пацієнтів).

Мал. 3. ⁸Результати клінічних випробувань Церебролізину в судинній деменції, які включено до Кохранівського огляду.

Випробування	N Cere /плацебо	Препарат	Тривалість лікування	Доза	Основні методики оцінки результатів
Xiao et al., 1999 DB, R	147 (75/72)	Cere 0,9% NaCl	4 тижні/ 4 тижні	30 мл	MMSE, CGI, шкала депресії Гамільтона, геріатрична шкала клінічної оцінки компанії Sandoz, NAI, ADL, TMT
Guekht et al., 2011 DB, R	242 (121/121)	Cere 0,9% NaCl	2x4 тижні/ 24 тижні	20 мл	ADAS-cog+, CIBIC+, CIBIS+, MMSE, ADCS-ADL, TMT A, Тест малювання годинника
Muresanu et al., 2008 DB, R	41 (31/10) (10 мл: 16; 30 мл: 15)	Cere 0,9% NaCl	4 тижні/ 4 тижні (лише DB)	10/30 мл	MMSE, ADAS-cog+, qEEG
Zhang 2003 DB, R	29	Cere + Xuesaitong 0,9% NaCl+ Xuesaitong	10 днів X 6/ 3 роки	20 мл	MMSE, WISA-RC
Liang 2001 відкрите, R	77	Cere 0,9% NaCl	15 днів/ 15 днів	20 мл	HDS
Vereschagin 1991 DB, R	60 (30/30)	Cere 0,9% NaCl	4 тижні/ 4 тижні	15+5 мл	Клінічна оцінка (спеціальна шкала), EEG, психологічний тест Арнольда-Кольмана

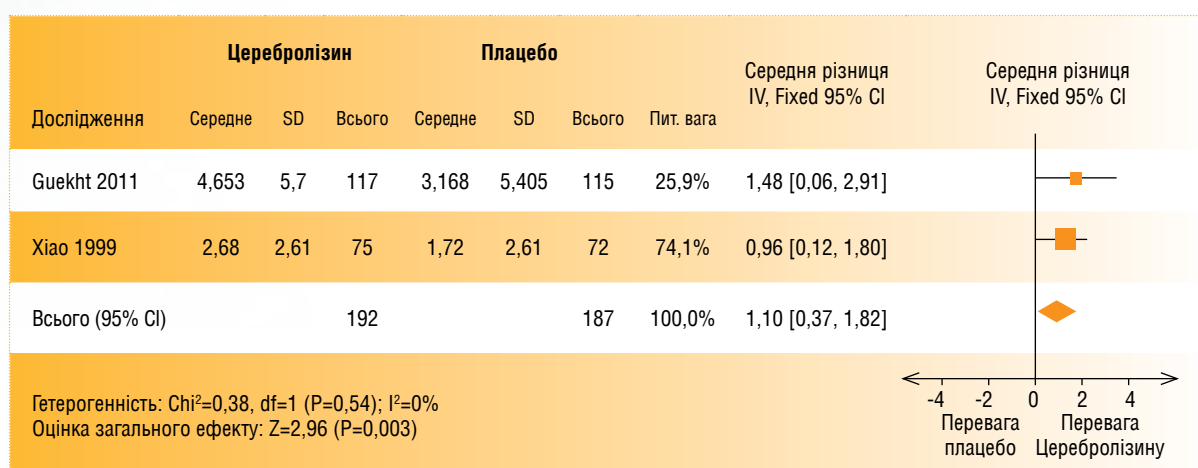
MMSE: Mini-Mental State Examination; ADL – activities of daily living; Cere: Cerebrolysin; ADAS-cog+: Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subpart, Extended Version; CIBIC+: Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input; NAI – neuro-logical assessment instrument; CGI – clinical global impression; CIBIS+: Clinician's Interview-Based Impression of Severity; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living; HDS: Hasegawa Dementia Scale; qEEG: quantitative electroencephalogram; TMT – trail making test; GDS: Global Deterioration Scale; WISA-RC: Wechsler Intelligence Scale for Adult – Revised for Chinese; NaCl: sodium chloride; DB – double blind; R – recombinant.

Оцінка якості зазначених вище випробувань здійснювалася відповідно до стандартної методології Кохранівського огляду. Було визнано високий ступінь достовірності (низький ризик системної помилки) одного з випробувань (Guekht et al., 2011), чотири інші (Vereschagin et al., 1991; Xiao et al., 1999; Zhang et al., 2003; Muresanu et al., 2008) отримали середній ступінь достовірності (невизначений ризик системної помилки) й ступінь достовірності ще одного випробування (Liang et al., 2001) було визнано низьким (високий ризик системної помилки).

Первинними показниками ефективності, що оцінювалися, були когнітивна функція, глобальна функція та загальна смертність. Для оцінки вторинних показників ефективності було обрано небажані явища, якість життя та необхідність у спеціальному догляді.

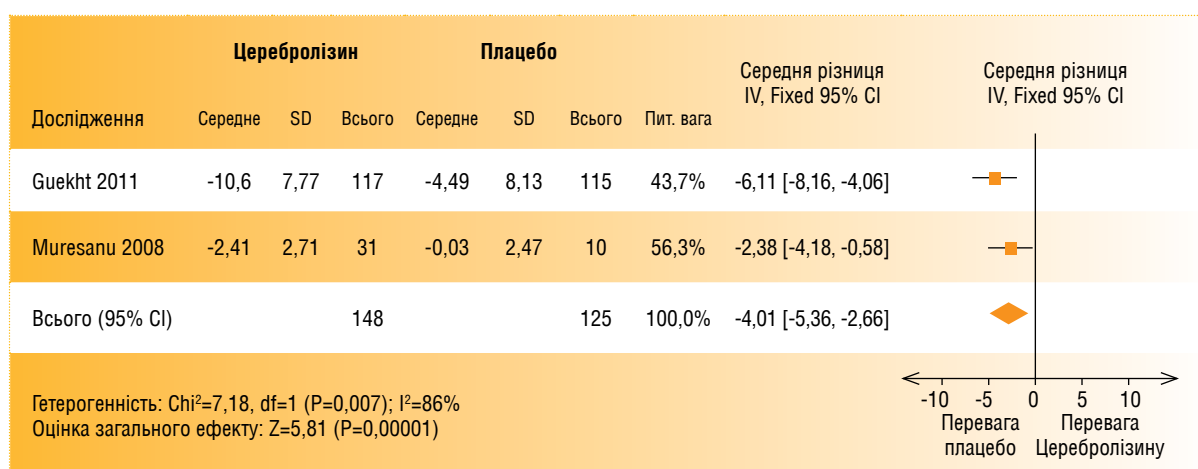
Основні результати метааналізу представлено на мал. 4–8. Когнітивні функції оцінювалися за шкалами MMSE і ADAS-cog+ та частотністю позитивної реакції на лікування.

Мал. 4. ⁸Аналіз первинних показників ефективності: когнітивні функції (за шкалою MMSE).



Метааналіз показав сприятливий ефект Церебролізіну (ЗРС 1,10; 95% ДІ 1,37 до 1,82, $P = 0,003$) за шкалою MMSE.

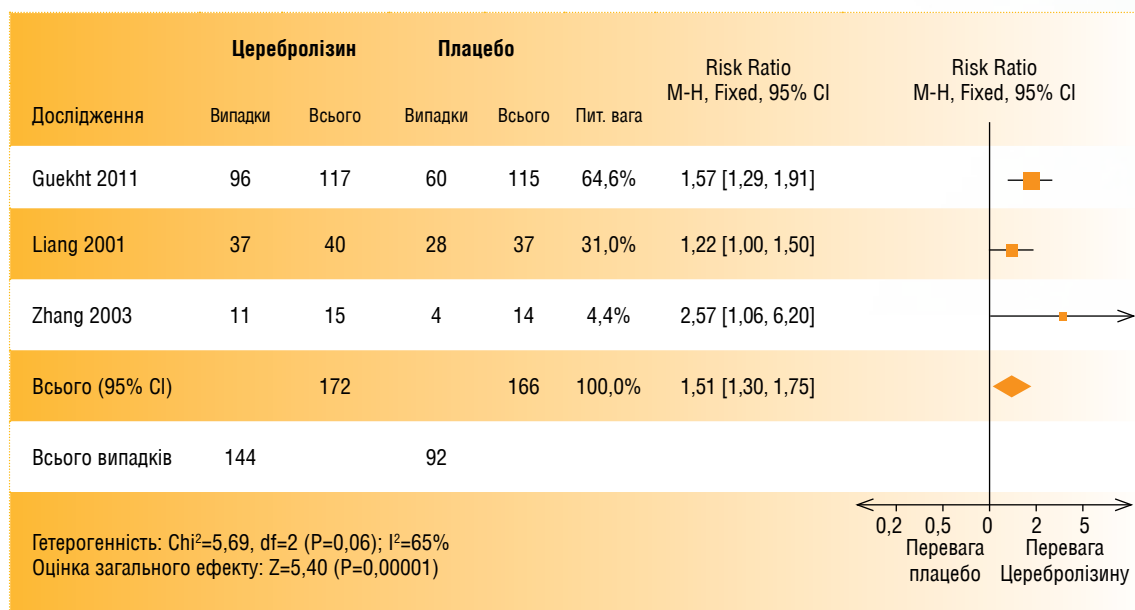
Мал. 5. ⁸Аналіз первинних показників ефективності: когнітивні функції (за шкалою ADAS-cog+).



Оцінка за шкалою ADAS-cog+ також показала значну перевагу Церебролізину над плацебо (ЗРС -4,01; 95% ДІ -5,36 до -2,66, P<0,00001). Аналіз частотності позитивної реакції на лікування ґрунтувався на таких припущеннях:

За шкалою ADAS-cog+: покращення на 4 бали від початкового стану до закінчення спостереження (Guekht et al., 2011)

Мал. 6. ⁸Аналіз первинних показників ефективності: когнітивні функції (частотність позитивної реакції на лікування).



Аналіз частотності позитивної реакції на лікування підтвердив позитивний вплив терапії Церебролізином на когнітивний домен. Було виявлено значний терапевтичний ефект Церебролізину порівняно з плацебо (РД 1.51; 95% ДІ 1.30 до 1.75, P < 0.00001).

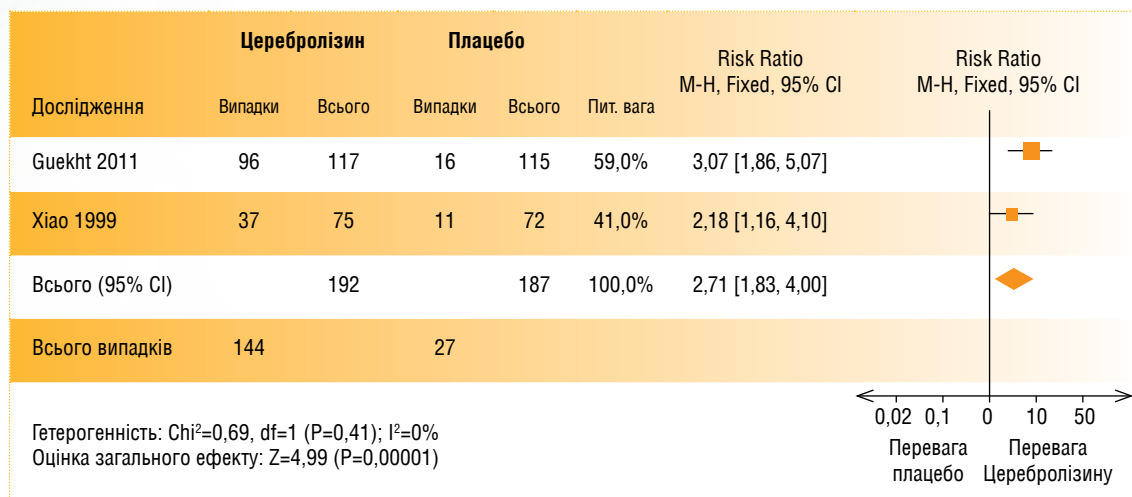
Для оцінки виконавчих функцій повсякденної активності було проаналізовано результати тесту малювання годинника, тесту прокладання маршруту в дослідженні Guekht et al, 2011 р., та двох тестів прокладання маршруту (ZVT-1 та ZVT-2) у випробуванні Xiao et al., 1999 р. Аналіз довів, що:

Згідно з узагальненими даними про зміни у виконанні тесту на прокладання маршруту було виявлено значне скорочення часу, потрібного для виконання тесту після лікування Церебролізином, порівняно з контрольною групою (ЗРС -22.36; 95% ДІ -34.48 до -10.23, P = 0.0003)

Результати тесту малювання годинника (Guekht et al., 2011) показали різницю у 0.917 бала на користь Церебролізину (95% ДІ 0.448 до 1.387, P = 0.0002).

Для оцінки другого з первинних показників ефективності (загальних функцій) з метою остаточного узагальнення релевантних даних автори обрали респондерів або з показником < 4 за шкалою CIBIC+, або з щонайменше помірним покращенням за оцінкою CGI під час останнього візиту (Xiao et al., 1999; Guekht et al., 2011). Метааналіз за участі 379 пацієнтів показав, що Церебролізін значно покращував показники глобальної клінічної функції (мал. 7) після одного чи більше циклів лікування (РД 2.71; 95% ДІ 1.83 to 4.00, P < 0.00001).

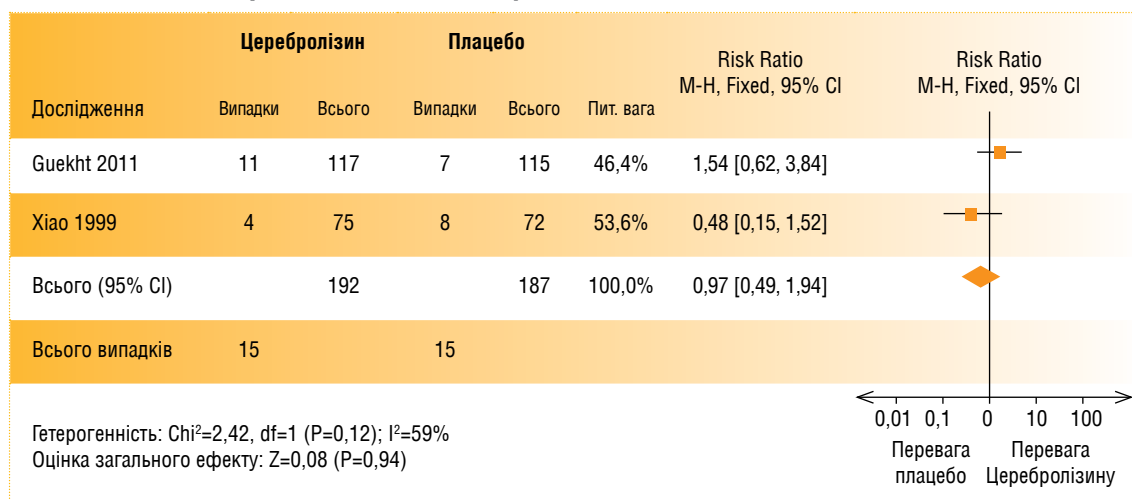
Мал. 7. Аналіз первинних показників ефективності: глобальні функції (частотність позитивної реакції на лікування).



Щодо загальної смертності, лише в одому випробуванні (Guekht et al., 2011) була зазначена відсутність смертельних випадків протягом періоду спостереження. Про інші випробування такі дані не надходили.

Стосовно безпеки лікування (мал. 8), найчастіше повідомлялося про наявність таких незначних небажаних явищ, як головний біль, астенія, запаморочення, гіпертонія та гіпотонія. Характеристики небажаних ефектів статистично не відрізнялися у групи, що отримувала Церебролізін, та контрольної групи (РД 0.97; 95% ДІ 0.49 to 1.94, P=0.94). SAE (тяжкі небажані явища) також не мали статистичної відмінності між групами (Guekht et al., 2011).

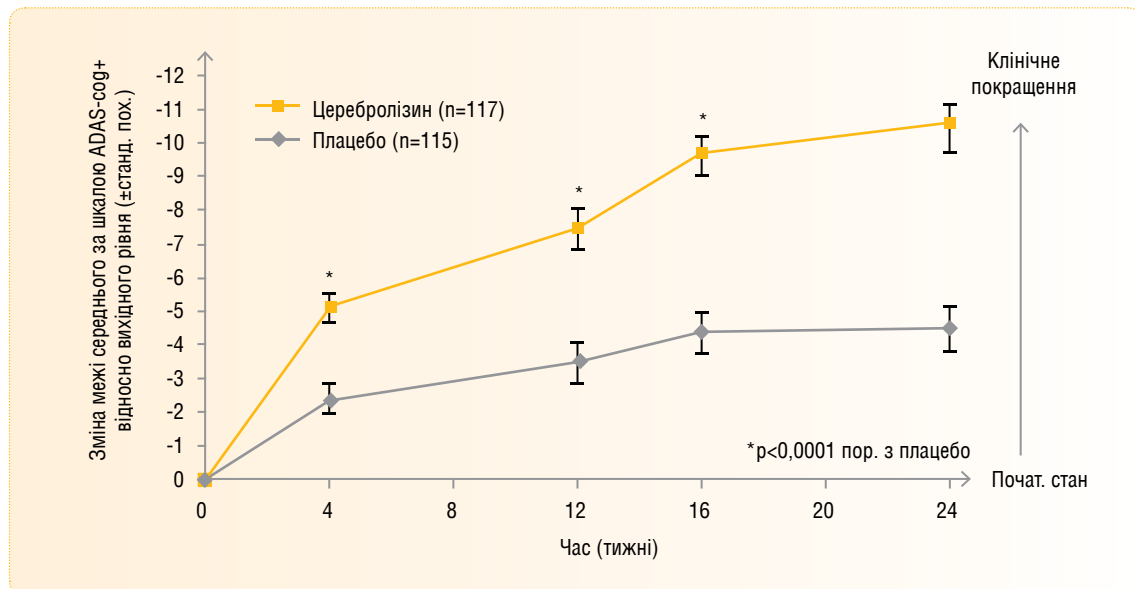
Мал. 8. Аналіз вторинних показників ефективності: небажані та незначні небажані явища.



Підсумовуючи результати метааналізу, автори зазначили, що Церебролізін має позитивний ефект на когнітивні та загальні функції у пацієнтів похилого віку із легкою та помірною стадією судинної деменції.

Одже, враховуючи дані про ефективність препарату у лікуванні хвороби Альцгеймера і судинної деменції та беручи до уваги змішану судинно-дегенеративну природу більшості випадків деменції, лікування Церебролізином виявляється безпечною та доцільною альтернативою існуючим методам лікування судинної деменції.¹²Цікавим також є факт прояву Церебролізином хворобо-модифікуючих властивостей щодо судинної деменції, спостережуваної у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. У своєму дослідженні від 2011 р. Гехт та співавт. зазначили значний пролонгований лікувальний ефект (мал. 9).

Мал. 9. ¹²Хворобо-модифікуючі властивості Церебролізину при судинній деменції. Позитивний вплив Церебролізину на когнітивні функції спостерігався навіть через два місяці після припинення лікування (другий цикл лікування припинився на 16-му тижні).



1. Deborah A. Levine and Kenneth M. Langa, Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neurotherapeutics* (2011) 8:361–373

2. Duron E., Hanon O., Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia, *Vasc Health Risk Manag*, 2008; 4(2):363–81

3. Levine D.A., Langa K.M., Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications, *Neurotherapeutics*, 2011, Jul; 8(3):361–73

4. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V., Hogan D. B., MacKnight C., McDowell I., Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging, *Neurology*, 2000; Jan 25; 54(2):447–51

5. Knopman D.S., Dementia and cerebrovascular disease, *Mayo Clin Proc*, 2006; Feb; 81(2):223–30

6. Jellinger K.A., Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment – a critical update, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 01/2013; 5:17;1–5

7. Baskys A, Cheng J.X., Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives, *Exp Gerontol*, 2012; Nov;47(11):887–91

8. Cerebrolysin for vascular dementia (Review). Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

9. Xiao S., Yan H., Yao P. The efficacy of Cerebrolysin in patients with vascular dementia: Results of a Chinese multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Hong Kong Journal of Psychiatry* 1999;9(2):13–9

10. Xiao S., Yan H., Yao P.F., Wang I.N., Tang H.C., Jia J.J., et al. A multi-center, double blind, placebo-controlled trial of the efficacy of Cerebrolysin in treatment of vascular dementia. *Journal of Clinical Psychological Medicine* 1999;9(1):1–3

11. Guekht A., Doppler E., Moessler H., Gusev E. Cerebrolysin improves clinical outcome in moderate to moderately severe vascular dementia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *European Journal of Neurology*. 2009; Vol. 16 (Suppl. 3):391

12. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2011;20 (4):310–8

13. Muresanu D.F., Alvarez X.A., Moessler H., Buia M., Stan A., Pinteau D., et al. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;267(1-2):112–9

14. Muresanu D.F., Alvarez X.A., Moessler H., Novak P.H., Stan A., Buzoianu A., et al. Persistence of the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG slowing in vascular dementia patients: results of a 3-month extension study. *Journal of the Neurological Sciences* 2010;299(1–2):179–83

15. Zhang L.J., Pan X.H., Wang Y.H., Sheng H.T. Cerebrolysin improves the intelligence of vascular dementia patients in clinic. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2003;7(28): 3850–1

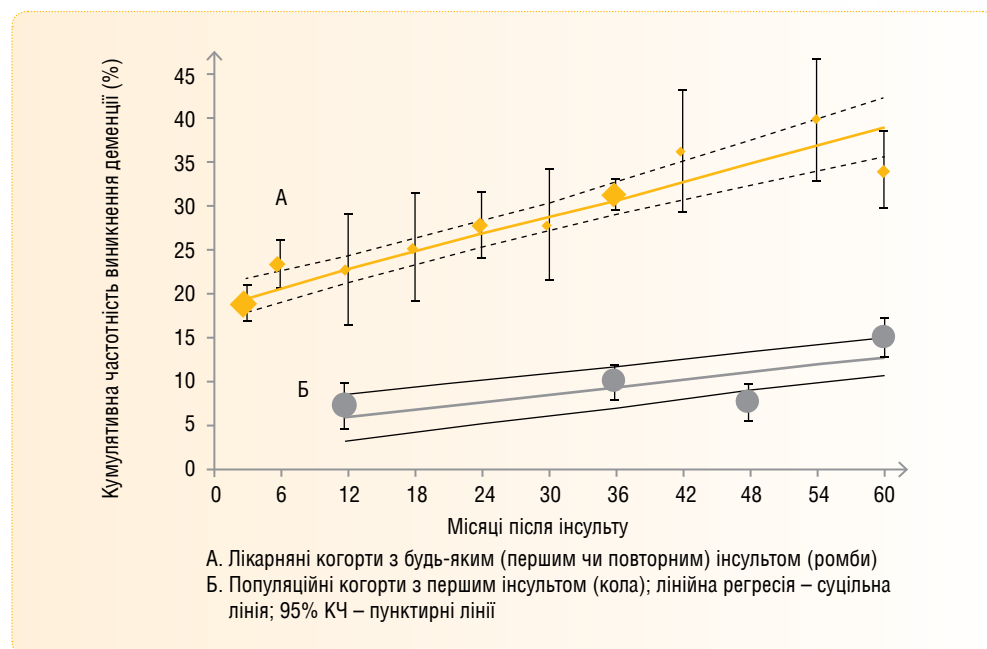
16. Liang S.Y., Li Z.J., Yan H.J., Pei X.M. The efficacy of Cerebrolysin in multi-infarct dementia. *Heilongjiang Medicine and Pharmacy* 2001; 24(5):75.

17. Vereschagin N.V., Nekrasova Y.M., Lebedeva N.V., Suslina Z.A., Solovyev O.I., Piradov M.A., et al. Mild forms of multi-infarct dementia – effectiveness of Cerebrolysin. *Sovetskaya Meditsina* 1991;11:6–8 [Верещагин Н.В. Легкие формы мультиинфарктной деменции: эффективность церебролизина / Н.В. Верещагин, Е.М. Некрасова, Н.В. Лебедева, З.А. Суслина // Сов. медицина. 1991. – №2. – С. 6–8.]

ЦЕРЕБРОЛІЗИН У ПРОФІЛАКТИЦІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПІСЛЯ ТРАВМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

¹Порушення когнітивних функцій та деменція значною мірою пов'язані із такими uszkodженнями головного мозку, як інсульт (мал. 1), черепно-мозкова травма та фактори, що спричиняють розвинення уражень, описаних вище (див. таблицю 1, ст. 11),.

Мал. 1. ¹Сумарна кумулятивна частотність виникнення післяінсультної деменції (без урахування доінсультної деменції). Видозмінено з С.Т.Пендлбері, 2009.

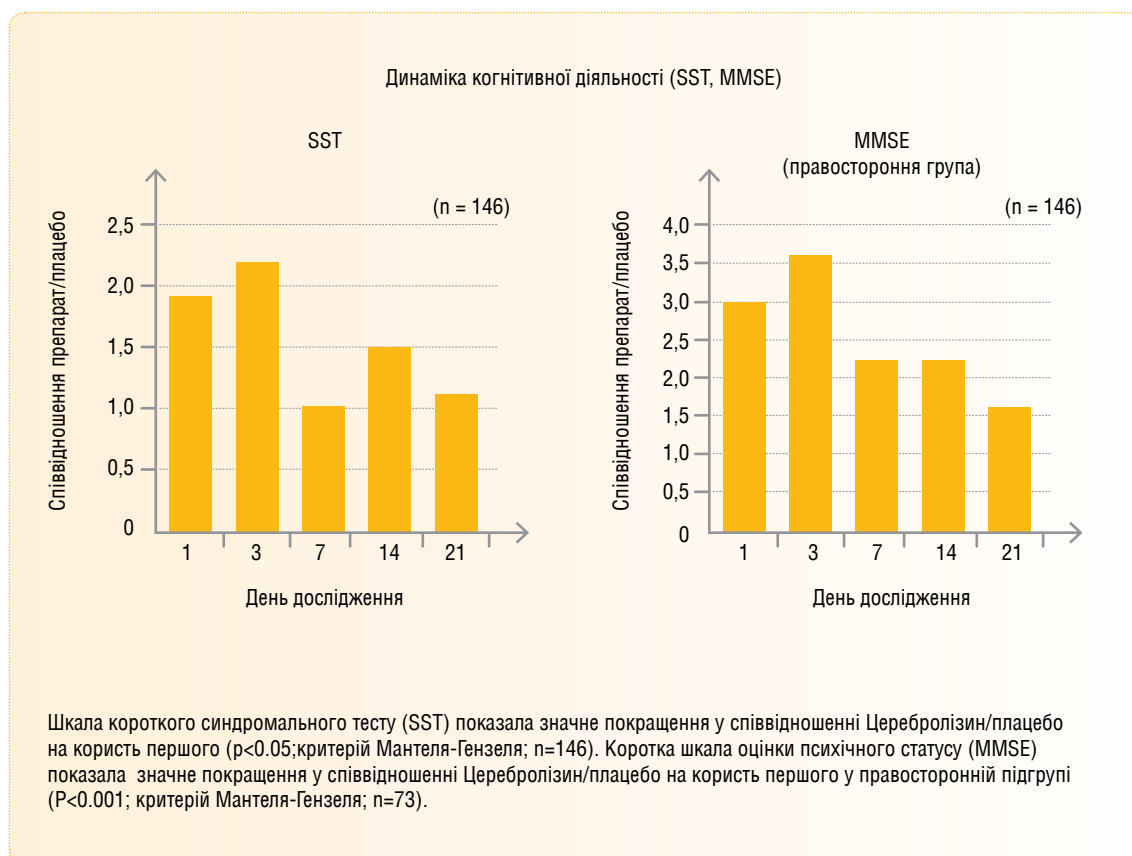


Профілактика когнітивних порушень та деменції є стратегічною метою неврології, успішне досягнення якої значною мірою залежить від швидкого та точного визначення фізіопатологічних механізмів, що спричиняють зазначені uszkodження. Тому своєчасне застосування відповідних лікарських засобів є передумовою ефективної терапії. У пацієнтів із когнітивними розладами/деменцією після пошкодження головного мозку відповідне терапевтичне втручання має відбуватися якнайшвидше, і будь-який лікарський засіб, що використовується, повинен оптимально підтримувати, а не перешкоджати ендogenousним відновлювально-захисним механізмам ЦНС. Нейротрофічно-мультимодальний механізм дії Церебралізіну підсилює ендogenousні процеси нейропротекції та нейрорегенерації, і саме тому цей препарат є ефективним засобом у запобіганні деменції після пошкодження головного мозку. Результати клінічних випробувань, подані у цьому розділі, підтримують цю гіпотезу.

²Під час подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження гострого інсульту, виконаного Ладурнером та співавт. у 2005 р., лікування Церебролізином сприяло значному покращенню когнітивних функцій відповідно до шкал MMSE та SST. 146 пацієнтів віком 45–85 років із першим гострим ішемічним інсультом та клінічними симптомами тромбозу середньої мозкової артерії, а також помірними неврологічними симптомами, згідно з Канадською неврологічною шкалою та шкалою коми Глазго, було рандомізовано до внутрішньовенної терапії із застосуванням Церебролізину 50 мл/день (n=78) чи плацебо (n=68) протягом 21 дня. Лікування починалося протягом 24 годин після появи перших симптомів (середній показник Церебролізину $12,3 \pm 6.5$ год; середній показник плацебо $13,5 \pm 9.6$ год). Спостереження тривало до 90-го дня.

Результати підрахунків за шкалою MMSE показали перевагу Церебролізину, а Короткий синдромальний тест, що є менш чутливим до розладів мовлення, показав значне часозалежне покращення в групі Церебролізину порівняно з плацебо, навіть на 90-й день. Важливо зауважити прискорення відновлення когнітивного функціонування, що відмічалось протягом трьох днів лікування (мал. 2).

Мал. 2. ²Діаграма прискореного відновлення когнітивних функцій після гострої/ранньої відновлювальної терапії із застосуванням Церебролізину пацієнтів із ішемічним інсультом.



³У дорослої людини навіть легка черепно-мозкова травма часто призводить до розладів когнітивних функцій, емоцій та поведінки. Всі ці симптоми часто обумовлюють проблеми із навчанням та соціальною адаптацією, а також мають несприятливі короткострокові та довгострокові соціально-психологічні наслідки.

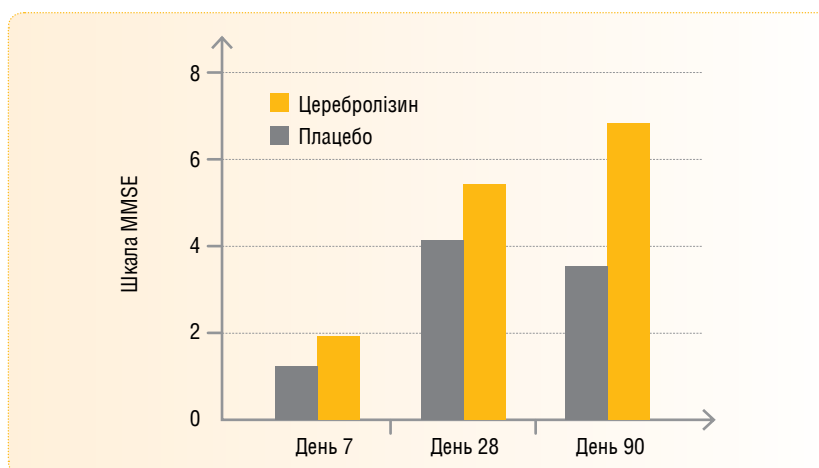
⁵У дослідженні під назвою «Церебролізін покращує когнітивні функції у на пацієнтів із легкими ЧМТ (mTBI), зокрема легким ступенем забою головного мозку, дослідники застосували подвійний сліпий рандомізований плацебо-контрольований метод у 32 пацієнтів з легким ступенем ЧМТ. Всіх пацієнтів було залучено протягом 24 годин після прояву симптомів ЧМТ (мал. 3). Пацієнтів було рандомізовано до Групи А (одноразова щоденна внутрішньовенна інфузія 30 мл Церебролізіну протягом 5 днів) та Групи Б (одноразова щоденна внутрішньовенна інфузія фізрозчину). Первинні результати показали різницю у показниках когнітивного коефіцієнту між початковим вихідним станом та 7-м днем, 4-м тижнем (28-й день) та 12-м тижнем (90-й день). Когнітивні функції оцінювались за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) та Скринінговою шкалою для оцінки когнітивних можливостей (CASI).

Мал. 3. ⁵Демографічні та клінічні дані щодо дії Церебролізіну у запобіганні зниженню когнітивних можливостей у пацієнтів із легкою ЧМТ.

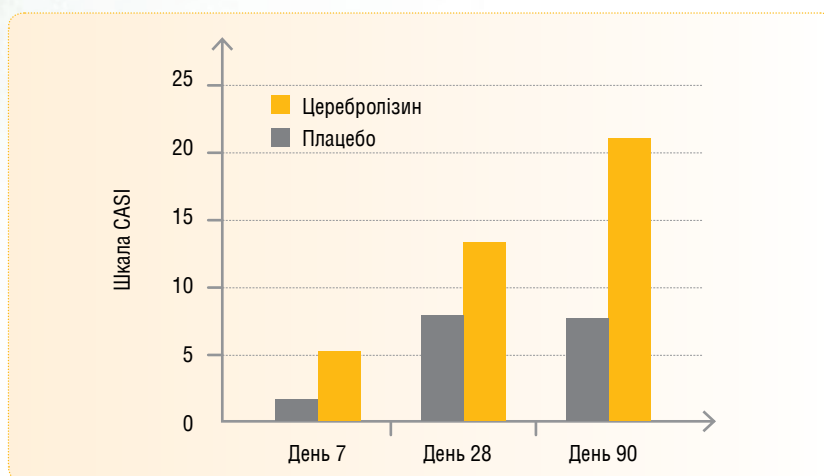
	Загальна кількість	Плацебо	Церебролізін	p
Вік	44,8±16,36	42,3±14,05	47,1±18,29	0,4238
Стать				0,9072
Жіноча	11 (0,34%)	5 (33,33%)	6 (35,29%)	
Чоловіча	21 (0,66%)	10 (66,67%)	11 (64,71%)	

Результати дослідження (мал. 4–5) виявили значну тенденцію до покращення когнітивних функцій у групі, що отримувала Церебролізін, порівняно із плацебо-групою, та до статистично значущого покращення клінічної картини протягом 12 тижнів за показниками CASI.

Мал. 4. ⁵Запобігання зниженню когнітивних можливостей у пацієнтів із легкою ЧМТ. Результати оцінки когнітивних функцій за MMSE. Різниця від початку (перший день) після 7 днів, 4 тижнів та 12 тижнів.

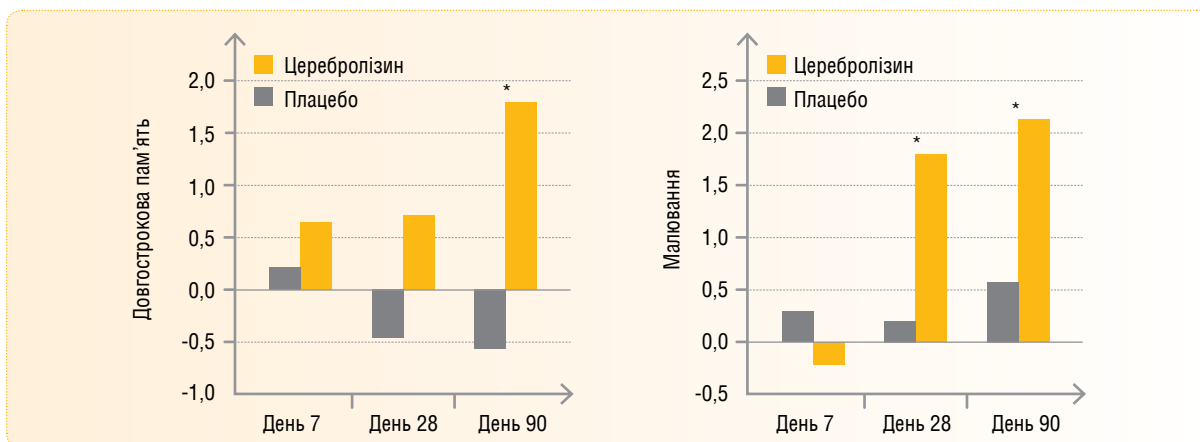


Мал. 5. ⁵Запобігання зниженню когнітивних можливостей у пацієнтів із легкою ЧМТ. Результати оцінки когнітивних функцій за CASI. Різниця від початку (перший день) після 7 днів, 4 тижнів та 12 тижнів (* $p < 0,05$).



Зокрема, два когнітивні домени зазнали значного впливу Церебролізіну – довгострокова пам'ять та малювальні здібності (мал. 6).

Мал. 6. ⁵У пацієнтів з легкою ЧМТ когнітивні домени довгострокової пам'яті та малювальних здібностей (за показниками CASI) зазнали значного впливу (* $p < 0,05$) після ургентної терапії Церебролізином.

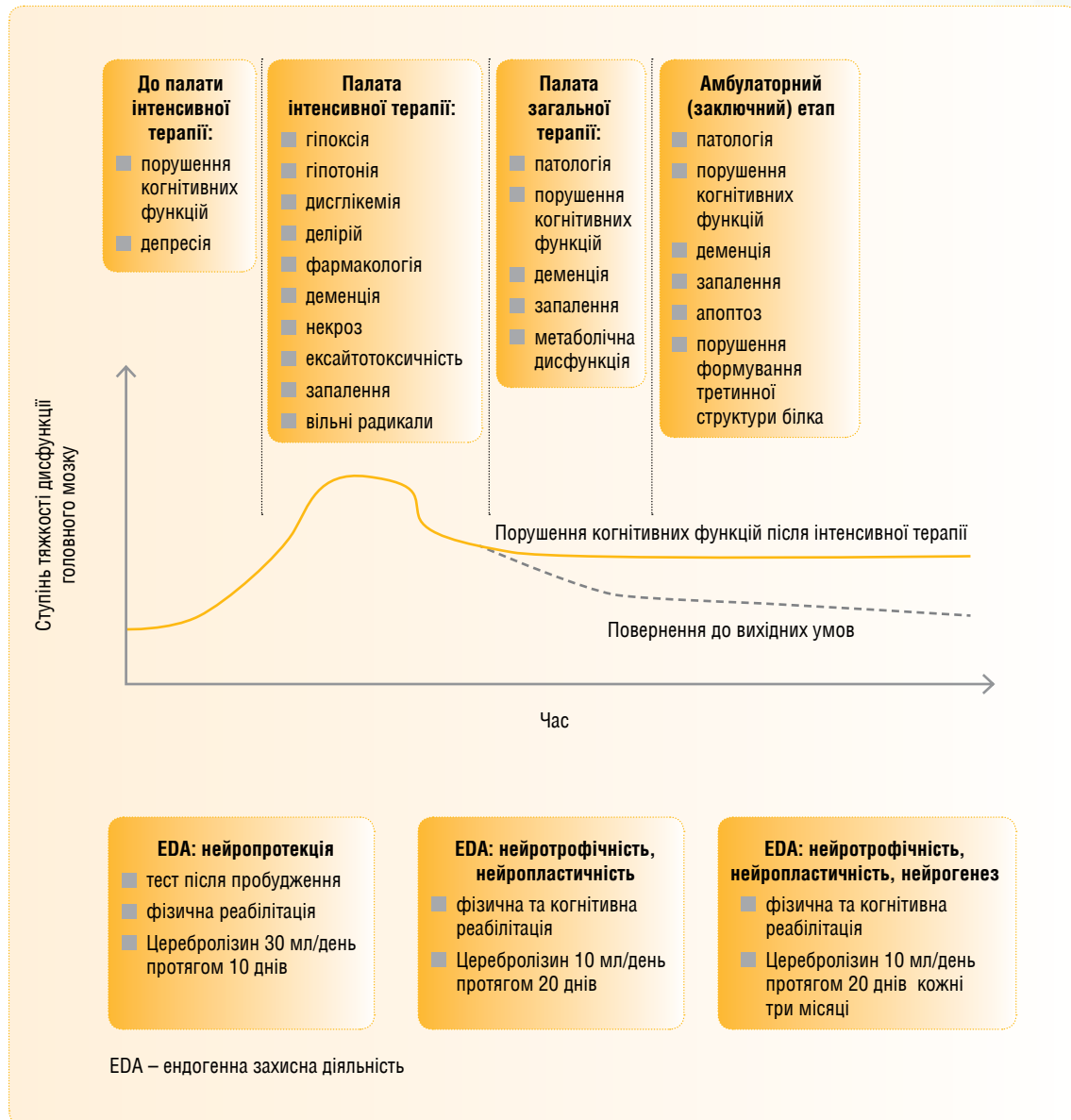


Автори дослідження дійшли висновку, що терапія Церебролізином покращує когнітивні функції пацієнтів із легкою ЧМТ та підсилює когнітивне відновлення, із достовірним значним впливом на покращення довгострокової пам'яті та малювальних здібностей. Такі результати є перспективними для пацієнтів із ЧМТ, що мають довгострокові когнітивні проблеми.

⁴У 2013 р. автори повідомили про те, що у пацієнтів у критичному стані, які страждають на делірій, порушення когнітивних функцій та деменція розвиваються дуже схожим чином до пацієнтів із помірною ЧМТ. Також було виявлено, що Церебролізін може бути використаний для профілактики когнітивних розладів у пацієнтів після критичного стану.
⁷Потрібні подальші клінічні дослідження для формування оптимальних протоколів із застосуванням Церебролізіну для запобігання деменції у зазначеній групі пацієнтів.

На підставі наявних клінічних даних та результатів експериментів, а також клінічного досвіду, було запропоновано гіпотетичну модель (мал. 7) застосування нейротрофічної терапії для зниження ризику деменції у пацієнтів у критичному стані.

Мал. 7. ⁶Гіпотетична модель нейротрофічного лікування для запобігання деменції у пацієнтів у критичному стані (⁷видозмінено з Вілкокс та співавт., 2013).



1. Pendlebury S.T., Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research, *Maturitas*, 2009; Nov 20;64(3):165–71

2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. and the Cerebrolysin Study Group, Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial, *J Neural Transm*, 2005;112:415–428

3. Carroll L.J., Cassidy J.D., Cancelliere C., Cote P., Hincapie C.A., Kristman V.L., Holm L.W., Borg J., Nygren-de Boussard C., Hartvigsen J., Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: cognitive, psychiatric, and mortality outcomes: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis, *Arch Phys Med Rehabil*, 2014; Mar;95(3 Suppl):S152–73

4. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., Morandi A., Thompson J.L., Pun B.T., Brummel N.E., Hughes C.G., Vasilevskis E.E., Shintani A.K., Moons K.G., Geevarghese S.K., Canonico A., Hopkins R.O., Bernard G.R., Dittus R.S., Ely E.W., BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness, *N Engl J Med*, 2013; Oct 3;369(14):1306–16

5. Chen C.C., Wei S.T., Tsaia S.C., Chen X.X., Cho D.Y., Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study, *British Journal of Neurosurgery*, 2013; Early Online:1–5;© 2013;The Neurosurgical Foundation

6. Previgliano I., Can cognitive decline in intubated patients be prevented? A potential new treatment option. Proceedings of the 21st International Mondsee Medical Meeting. Salzburg, June 12th –15 th, 2014; p24–28

7. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K., Ely E.W., Jackson J.C., Hopkins R.O. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions, *Crit Care Med*, 2013; Sep;41(9 Suppl 1):S81–98

Церебролізин®

РЕЖИМ ДОЗУВАННЯ

ЗАХВОРЮВАННЯ	ДОБОВА ДОЗА	ПОЧАТОК ТЕРАПІЇ	ТРИВАЛІСТЬ КУРСУ	СПОСІБ ВИКОРИСТАННЯ
ІНСУЛЬТ ІНСУЛЬТ: ГОСТРИЙ ПЕРІОД ^{1,5,9}	10–50 мл	Якмога раніше від початку симптоматики або протягом 1 години від закінчення тромболітичної терапії	Курс: не менше 10 днів	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин
ІНСУЛЬТ: ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ ^{1,4,5}	10–30 мл	З 4-ї доби від початку захворювання	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину
ТРАВМА ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ГОСТРИЙ ПЕРІОД ^{1,5}	10–50 мл	В перші 3 дні після травми	Курс: не менше 10 днів	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин
ТРАВМА ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ ^{1,5}	10–30 мл	З 4-ї доби від початку захворювання	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину
СУДИННА ДЕМЕНЦІЯ ^{1,5,6}	10–30 мл	З моменту встановлення діагнозу	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину
ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА ^{1,5,8}	10–30 мл	З моменту встановлення діагнозу	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину

Дозу до 5 мл (нерозведеного розчину) можна вводити внутрішньом'язово

Джерела: 1. Monographia pro producto, 2. W. Lang et al. Int. J. of Stroke 2013; Летий:8 (2): 95–104. 3. W. D. Heiss et al. Stroke 2012;43: 630–636. 4. G. Ladurner et al. J. Neural Transmission, 2005; 112: 415–28. 5. Drugs of Today 2012; 48 (Допаток А): 43–61. 6. Церебролізин® у лікуванні судинної деменції (Огляд), опубліковано видавництвом John Wiley & Sons Copyright © 2013 Cochrane Collaboration. 7. X.A. Alvarez et al. Eur. J. of Neurology 2006, 13 (1): 43–54. 8. X.A. Alvarez et al. Current Alzheimer Res 2011, 8 (5): 583–91. 9. Мищенко Т.С., Дзяк Л.А., Смілянка В.І., Московско С.П., и соавт. МНЖ, №2(24), 2009.



Україна, м. Київ, 04070, вул. Набережно-Хрещатицька, 9, офіс 5-А
тел.: (044) 545 77 10, факс: (044) 224 57 46(7)