

УДК 616.895.87-085-009.85

БУРЧИНСКИЙ С.Г.

ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

## НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПЛАСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИЙ

**Резюме.** Статья посвящена вопросам лечения деменции. На основании накопленного массива экспериментальных и клинических данных делается вывод, что нейротрофическая терапия является сегодня одним из наиболее перспективных направлений лечения деменций. Подробно рассматриваются аспекты применения Церебролизина, подчеркивается, что механизмы действия этого препарата выходят далеко за пределы нейротрофинергических эффектов и фактически связаны с регуляцией на уровне генома нарушений процессов биосинтеза белковых структур, ответственных за развитие фундаментальных механизмов нейродегенерации.

**Ключевые слова:** деменция, лечение, Церебролизин.

### Проблема деменций: возможности и ограничения фармакотерапии

Разработка средств и методов фармакотерапии всех форм деменции является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Это обусловлено существенной ролью болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД) в инвалидизации населения старших возрастных групп. Значительные демографические сдвиги в промышленно развитых странах на протяжении XX века привели к двух-, трехкратному увеличению доли пожилых и значительно большему возрастанию доли очень старых людей в популяции. Деменции сегодня рассматриваются как важнейшая после сердечно-сосудистой и онкологической патологии медико-социальная проблема [25, 31].

Украина по возрастному составу населения является одной из наиболее «старых» стран не только СНГ, но и Восточной Европы в целом. Доля лиц пенсионного возраста в Украине составляет 23–25 % всей популяции, а, согласно прогнозам демографов, до 2025 г. этот показатель превысит 30 % [15]. Поэтому проблема своевременной диагностики и эффективного лечения деменций различной генеза для отечественной медицины представляет особую актуальность.

Сегодня ВОЗ расценивает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости у старых людей. В частности, в США около 50 % лиц, находящихся в гериатрических учреждениях, страдают БА и родственными заболеваниями,

ведущими к той или иной степени слабоумия [31]. В возрасте старше 60 лет БА встречается почти у 5 % лиц, старше 85 лет — более чем у 20 % [14]. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, распространенность тяжелой степени слабоумия, возникающего в ходе БА, среди лиц старше 65 лет составляет 10 %, а рассчитанный кумулятивный риск возникновения тяжелых форм слабоумия у лиц 85-летнего возраста достигает 50 %, причем общее число таких больных, согласно демографическим прогнозам, будет неуклонно возрастать [31].

Не менее актуальна сегодня и проблема СД, на долю которой приходится около 20 % от всех случаев деменции [13]. Она является второй по частоте причиной развития слабоумия после БА.

В рамках скринингового исследования распространенности деменции среди лиц старше 60 лет в отечественной популяции (г. Киев) выявлено, что частота встречаемости различных форм деменции у данной категории лиц составляет 10,4 % [2], т.е. примерно соответствует аналогичным показателям в развитых странах.

Роль БА и СД в формировании синдрома слабоумия и инвалидизации населения хорошо известна и

Адрес для переписки с автором:  
Бурчинский Сергей Георгиевич  
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67  
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева  
НАМН Украины»

© Бурчинский С.Г., 2016  
© «Международный неврологический журнал», 2016  
© Заславский А.Ю., 2016

не вызывает сомнений, а внимание исследователей в последнее время все больше привлекают смешанные формы, а именно роль сосудистых изменений при БА и первично-дегенеративных изменений — при СД. Сегодня можно считать, что на клиническую картину БА может влиять целый ряд факторов, включая цереброваскулярные расстройства, что в комбинации с собственно «альцгеймеровскими» изменениями приводит к формированию клинической картины, весьма отличной от классической клиники БА [4]. Также изменились представления о сосудистых когнитивных нарушениях, включая СД. Если раньше основное внимание уделялось инсульту как основной причине возникновения СД, то в настоящее время все большее значение придается ее безынсультным формам [10]. При этих вариантах СД нередко отмечается незаметное начало с прогрессивным прогрессирующим через стадию синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР), а выявляемые при нейровизуализации изменения (включая церебральную атрофию) сопоставимы с изменениями в мозге при БА.

Таким образом, в последнее время представления о соотношении БА и СД значительно изменились, и сходство между этими двумя состояниями представляется более значительным, чем считалось ранее.

В настоящее время общепризнанным является мнение, что реальные успехи в борьбе с деменциями возможны только при начале терапевтического воздействия на максимально ранней стадии заболевания, а еще вероятнее — при возможности реализации фармакопрофилактического подхода. Поэтому проблема создания и внедрения в клиническую практику эффективных инструментов фармакотерапии деменций находится в центре внимания нейрофармакологов и клиницистов.

В целом сегодня в фармакотерапии деменций можно выделить три основных стратегических направления:

- 1) стимуляция холинергической нейромедиации;
- 2) нейропротекторное действие;
- 3) нейротрофическое действие.

При сосудистых и смешанных формах деменций к упомянутым направлениям необходимо добавить и вазотропное действие.

Вместе с тем реально затормозить нейродегенеративный процесс возможно только с помощью специфической патогенетической фармакотерапии. В связи с этим фармакотерапия деменции, и в первую очередь БА, сегодня представляет собой определенный парадокс: в отличие от стратегии лечения других неврологических и психических заболеваний, при которых препараты первой линии терапии непосредственно воздействуют на базовые механизмы развития патологии (примеры — антидепрессанты, антиконвульсанты, нейролептики и др.), при БА основные схемы лечения включают препараты, воздействующие на вторичные механизмы развития патологического процесса — нейромедиаторные и нейрометаболические. Так, препаратами первой линии терапии БА являются ингибиторы

ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), влияющие на конечные пути патогенеза деменции, т.е. на уже сформировавшийся процесс нейродегенерации и связанный с этим холинергический дефицит [1, 4]. Аналогичная ситуация наблюдается и при назначении холина альфосцерата, ипидакрина и других инструментов холинергической терапии. Поэтому упомянутое терапевтическое направление можно рассматривать лишь как симптоматическое (хотя и целесообразное и необходимое во многих случаях), но не как болезнь-модифицирующее воздействие. К тому же фармакотерапия препаратами ИАХЭ сопряжена с риском развития ряда клинически значимых побочных эффектов, связанных с проявлениями гиперактивации холинергических систем ЦНС и организма в целом. Их можно разделить на 2 основные группы:

1) возникающие на этапе титрования дозы (в основном нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, а также анорексия, слабость, головокружение), которые нередко бывают причиной отказа от лечения;

2) возникающие на этапе поддерживающей терапии (в основном нарушения со стороны ЦНС — возбуждение, инсомния, тревожность; со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, гипотония, нарушения проводимости миокарда; мышечные спазмы) [7, 8].

Следует отметить, что более всего выражены упомянутые осложнения у наиболее эффективного представителя данной группы — ривастигмина [23], что существенно сужает возможности его применения при всех формах деменции.

Донепезил — наиболее широко применяемый ИАХЭ — следует рассматривать только как эффективный чистый активатор когнитивных процессов с ограниченным воздействием на сопутствующую симптоматику в рамках деменций [5, 24, 27], необходимым большинству пациентов с выраженными клиническими формами патологии и наличием сопутствующих психоэмоциональных и поведенческих расстройств.

При применении другого популярного средства холинергической фармакотерапии — холина альфосцерата также достигается воздействие лишь на пресинаптические механизмы холинергической нейромедиации, что в условиях значительного уменьшения числа холинергических нейронов (нередко даже на первых стадиях клинически выраженного патологического процесса) не способствует эффективности данного средства у многих пациентов с деменциями.

Существенные ограничения с точки зрения эффективности и безопасности имеют и препараты, применяемые с целью реализации классической нейропротекторной терапии. Наиболее эффективным нейропротектором нейромедиаторного типа действия в рамках деменций является мемантин. Влияние на хронологически более раннее в патогенетической цепочке нейродегенерации звено — глутаматергическую эксайтотоксичность и связанные с ней реакции апопто-

за — способствует достаточно высокой эффективности мемантина при различных формах деменции [25]. Однако у мемантина отсутствуют какие-либо механизмы влияния на ранние стадии патологического процесса, связанные с амилоидогенезом и образованием тау-белка, нейровоспалением и нарушениями нейротрофичности и нейропластичности, что делает его препаратом исключительно медиаторного типа действия, а значит, опять-таки инструментом лишь симптоматической терапии (хотя и более широкого спектра, чем ИАХЭ). Кроме того, мемантину присущ достаточно широкий спектр побочных эффектов в виде психомоторного возбуждения, беспокойства, головокружения, головной боли, утомляемости, инсомнии, тошноты, рвоты и т.д., что осложняет его применение при наличии сопутствующей соматической патологии и психопатологических расстройств, которые могут усиливаться при его использовании.

Что касается «классических» нейропротекторов, достаточно широко применяемых при лечении деменций, то здесь в первую очередь следует назвать цитиколин. Однако доказательная база эффективности применения данного препарата при различных формах деменций существенно меньше, чем у ИАХЭ и мемантина, и касается влияния только на когнитивную сферу, но не на другие клинические синдромы [39]. Это определяется механизмами действия цитиколина, в которых основную роль играют мембранопротекция и в меньшей мере пресинаптическая активация холинергических процессов. Мембранопротекция, безусловно, является важным компонентом фармакологического воздействия при деменциях, но также, в отличие от лечебной стратегии при инсульте, направлена на вторичные механизмы нейродегенерации, а не на базовые механизмы ее развития, что позволяет отнести к цитиколину все, сказанное о холинергических средствах.

Еще более ограничены при деменциях доказательная база и возможности ноотропных и вазотропных средств, хотя ряд из них (пирацетам, ницерголин) и назначаются достаточно часто в клинической практике. Пирацетам, обладая преимущественно неспецифическими нейрометаболическими эффектами и непрямым модулирующим воздействием на нейромедиаторные процессы в мозге, может рассматриваться лишь как дополнительный компонент в лечении БА. Ницерголин может включаться в схемы лечения СД, но только в качестве сопутствующей терапии как вазотропный препарат с ноотропным компонентом действия.

В итоге все вышеописанные средства, составляющие сегодня основной арсенал фармакотерапии всех форм деменции, влияют в основном на поздние этапы патофизиологического каскада при данной патологии. Естественно, что при этом может быть достигнуто лишь симптоматическое улучшение клинической картины без влияния на базовые процессы, лежащие в основе процесса нейродегенерации.

В связи с этим особого внимания заслуживает третья из перечисленных направлений фармакотерапии деменций — нейротрофическое, позволяющее с принципиально иных позиций подойти к коррекции механизмов их развития.

## **Возможности нейротрофической фармакотерапии деменций. Церебролизин: от механизмов действия к клиническим эффектам**

Наиболее известным и показательным примером возможностей нейротрофической терапии является Церебролизин.

Церебролизин представляет собой комплекс аминокислот (аланин, аргинин, аспартат, лейцин, лизин, метионин и др.) и пептидных факторов мозга, естественно сбалансированных в соотношении 15 и 85 %. Его получают из мозга свиньи путем стандартизированной ферментной обработки. Поскольку препарат содержит только низкомолекулярные олигопептиды (молекулярный вес до 10 тыс. дальтон), он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер в условиях парентерального (внутривенного или внутримышечного) введения [9, 20].

Церебролизин обладает рядом базовых характеристик, принципиально выделяющих его среди всех других средств, применяемых в лечении деменций:

- 1) исключительной широтой и многообразием (мульти-modalностью) механизмов действия на ЦНС;
- 2) влиянием на первичные этапы патофизиологического каскада в мозге при деменциях;
- 3) физиологичностью механизмов действия;
- 4) высокой степенью безопасности при клиническом применении, сопоставимой с плацебо.

Важно подчеркнуть, что мульти-modalность действия Церебролизина тесно коррелирует со сложным многофакторным патогенезом БА, сосудистых и смешанных форм деменции и затрагивает такие его звенья, как образование бета-амилоида и тау-белка, нейротрофические факторы, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, нейротрансмиссия, нейропластичность, нейровоспаление, нейродегенерация, нейрогенез и когнитивная сфера [20], и, таким образом, его спектр действия шире, чем всех прочих, без исключения, антидементных средств.

Одним из ведущих механизмов действия Церебролизина является его способность имитировать эффекты эндогенных нейротрофических факторов — NGF (фактор роста нервов) и BDNF (мозговой нейротрофический фактор), а также инсулиноподобного фактора роста (IGF) [21, 30, 35]. Ослабление активности указанных эндогенных факторов наблюдается уже на самых ранних стадиях деменции, а также при синдроме УКР и связано с уменьшением числа синапсов, ухудшением процессов нейропластичности, апоптозом и активацией амилоидогенеза [35, 44], причем преимущественно в коре и гиппокампе — основных регионах мозга,

определяющих регуляцию когнитивной сферы. Кроме упомянутого прямого действия Церebroлизина на нейротрофинопосредованные функции путем связывания с соответствующими рецепторами, данный препарат обладает не менее важным непрямым нейротрофическим действием, определяющимся активацией под его влиянием биосинтеза природных нейротрофинов в ЦНС [23]. Отмеченные эффекты тесно коррелируют с клиническим улучшением нейропсихологических показателей и повседневной активности при применении Церebroлизина [19].

Здесь необходимо отметить, что механизмы действия Церebroлизина за счет множественности различных олигопептидов в его составе существенно разнообразнее, чем отдельно взятых природных нейротрофинов мозга, на основе химического синтеза которых сейчас осуществляются попытки разработать новый класс лекарственных веществ — синтетические нейротрофины. Априори Церebroлизин представляется в этом отношении более перспективным препаратом при БА, чем упомянутые потенциальные препараты-монойротрофины, даже в случае успешной клинической апробации последних, в связи с их более ограниченным влиянием на нейротрофические процессы в мозге.

Кроме того, Церebroлизин — единственный из современного спектра антидементных средств — обладает способностью редуцировать образование амилоидогенного пептида [35, 41] за счет ослабления фосфорилирования тау-белка, т.е. влияет на фундаментальный механизм развития БА. Этот механизм прямо коррелирует с активацией синаптогенеза и формированием новых нейрональных контактов, ослаблением реакций апоптоза и нейродегенерации, защитой сосудов мозга от амилоидзависимого повреждения и в итоге — с улучшением всего спектра когнитивных функций. Данный эффект Церebroлизина реализуется за счет влияния на генетические механизмы, определяющие процессы фосфорилирования тау-белка, т.е. непосредственного воздействия на начальные звенья патофизиологического каскада при деменциях.

Установлено также, что Церebroлизин препятствует патологической активации клеток микроглии, которая характерна уже для начальных стадий БА, и тем самым блокирует высвобождение этими клетками воспалительных цитокинов, усиливающих, в свою очередь, воспалительную реакцию микроглии, что еще больше стимулирует продукцию бета-амилоида. Таким образом, активированная микроглия и цитокины представляют собой очень важное звено процесса нейродегенерации, что и делает этот патогенетический механизм одной из важных терапевтических мишеней при БА [9, 18]. В клинической практике снижение концентрации в плазме одного из конечных продуктов упомянутой воспалительной реакции — цитокина TNF-альфа (фактора некроза опухоли) под влиянием Церebroлизина прямо коррелировало с улучшением повседневной активности

(шкала ADCS-ADL) и когнитивного функционирования (шкала ADAS-cog) [21].

Церebroлизин обладает также свойствами «классического» нейропротектора, а именно выраженным антиоксидантным действием и защитными свойствами в отношении развития реакций эксайтотоксичности, характеризующих последующие стадии патогенеза деменций. Он, в частности, уменьшает содержание в мозге продуктов свободнорадикального окисления [34] и ослабляет развитие апоптоза нейронов вследствие глутамат-индуцированной эксайтотоксичности [28], что опять-таки коррелирует с активацией процессов нейропластичности и улучшением когнитивной сферы [42]. При этом нейропластические эффекты Церebroлизина характеризуются многогранностью и включают как активацию роста аксонов, так и увеличение числа контактов дендритов и их плотности за счет активации экспрессии специфического белка, ассоциированного с микротрубочками (MAP-2) и составляющего основу цитоскелета нейронов. Утрата MAP-2 является маркером ранней стадии повреждения нейронов. Церebroлизин, ингибируя действие кальцийзависимых внутриклеточных протеаз, таких как кальпаин, тем самым препятствует процессу распада MAP-2 и деградациии цитоскелета нейронов [9, 29].

Наконец, еще одним, не менее важным механизмом действия Церebroлизина следует назвать его влияние на нейрогенез в различных регионах мозга, и прежде всего в гиппокампе, путем повышения выживаемости и нейроноподобной дифференциации клеток-предшественников [40, 43]. Этот эффект особенно важен в условиях ишемии мозга, т.е. при СД и смешанных формах, когда необходима активация миграции клеток-предшественников из интактных зон в зону ишемии [43].

Таким образом, механизмы действия Церebroлизина выходят за рамки традиционного представления о нем как о препарате исключительно нейротрофического типа действия. В действительности эффекты Церebroлизина затрагивают практически все звенья патогенеза деменций (как БА, так и СД), определяющие в конечном итоге развитие нейрональной дегенерации. Именно Церebroлизин в настоящее время может рассматриваться как препарат, наиболее полно соответствующий понятию «болезнь-модифицирующая, или превентивная, терапия», что было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях.

Надо отметить, что немногие из современных нейротропных препаратов имеют такую по масштабу доказательную базу своей эффективности, как Церebroлизин. Это в полной мере касается и изучения его возможностей при БА и других формах деменций. Здесь следует упомянуть, что, по данным специального исследования, Церebroлизин по уровню доказательности своей эффективности при этих формах патологии существенно превосходит такие популярные препараты, как кортексин, цитиколин, парацетам [6].

С 1986 г. — времени первого исследования применения Церебролизина при БА — был накоплен обширный материал, свидетельствующий о высокой эффективности препарата (в большинстве исследований использовались дозы 10–30 мл/сутки 5 дней в неделю в течение 4 недель) по шкалам оценки когнитивного статуса (MMSE, ADAS-cog или ADAS-cog+), степени инвалидизации (DAD или ADCS-ADL), поведенческих симптомов (NPI) и общеклинической оценки (CIBIS+, CGIS, CDR-SB) [20, 33, 36]. Таким образом, Церебролизин предстает как препарат, далеко выходящий за рамки чистого когнитивного активатора, подобно донепезилу, холина альфосцерату, ноотропным средствам и др. Сфера воздействия Церебролизина помимо когнитивного функционирования охватывает и такие важнейшие направления фармакотерапии деменций, как влияние на поведенческую и аффективную симптоматику (бред, тревожность, апатия), способность к самообслуживанию, повседневную активность, т.е. затрагивает не только клинические, но и медико-социальные аспекты, причем эффективность препарата проявлялась у пациентов как с легкими, так и с умеренными и умеренно-тяжелыми клиническими формами заболевания [20].

При сравнительных исследованиях Церебролизина и базового препарата ИАХЭ — донепезила было засвидетельствовано преимущество Церебролизина в отношении коррекции когнитивной симптоматики (ADAS-cog) и общего клинического состояния (CIBIS+) [22]. В то же время по ряду параметров (ADAS-cog) эффективность комбинации Церебролизин + донепезил превышала таковую при монотерапии Церебролизином, что может указывать на синергизм механизмов действия данных средств и целесообразность их совместного применения.

Наконец, важно подчеркнуть длительность сохранения всех клинических эффектов Церебролизина, наблюдавшихся спустя 3–6 месяцев после прекращения терапии [32, 37], т.е. в сроки, существенно превышающие время сохранности клинического действия препаратов ИАХЭ.

Относительно новой сферой применения Церебролизина стало его использование при синдроме УКР; оценка целесообразности его применения при этом фактически стала показателем истинной фармакопрофилактической активности препарата. С учетом частоты УКР сосудистого генеза важным представляется подтверждение эффективности Церебролизина (10 мл в/в в сутки, 20 дней) с оценкой через 3 месяца после окончания лечения [11, 16], прежде всего в отношении улучшения когнитивных параметров (MMSE, MDS), связанного с нейродинамической активацией лобно-подкорковых связей, что также приводило к улучшению двигательной активности. Аналогичные данные были получены и при применении дозы 30 мл/сутки [9]. Таким образом, именно при синдроме УКР, когда результаты применения стандартной ноотропной терапии либо ИАХЭ зачастую неоднозначны и сомнительны, ис-

пользование Церебролизина может быть подходящей альтернативой.

В завершение следует коснуться проблемы безопасности применения Церебролизина — краугольной проблемы всей нейротропной фармакотерапии [3]. Практически во всех исследованиях отмечена высокая безопасность терапии Церебролизином, сопоставимая с плацебо и, что очень важно, не зависящая от дозы препарата [22]. Из потенциальных побочных эффектов данного препарата, кроме индивидуальной непереносимости, можно назвать только головокружение, головную боль, диспепсию, хотя частота их развития в клинических исследованиях не превышала таковую в группе плацебо. Здесь следует отметить, что важным моментом при применении Церебролизина является правильная технология его введения путем медленной в/в инфузии (15–60 мин) после разведения препарата до объема 100 мл. Ускоренная инфузия потенциально может вызвать гиперпиретическую реакцию, иногда в сочетании с головокружением и аритмией [16]. Если сопоставить возможности развития побочных эффектов Церебролизина и препаратов ИАХЭ, мемантина, пирацетама [3, 5, 7, 17], то можно сделать вывод о том, что Церебролизин является одним из наиболее безопасных инструментов фармакотерапии всех форм когнитивных расстройств.

Таким образом, на основании накопленного массива экспериментальных и клинических данных можно утверждать, что нейротрофическая терапия деменций является сегодня одним из наиболее перспективных направлений лечения. Собственно, и сам термин «нейротрофическая терапия» становится все более условным, поскольку на примере Церебролизина четко видно, что его механизмы действия выходят далеко за пределы нейротрофинергических эффектов и фактически связаны с регуляцией на уровне генома нарушений процессов биосинтеза белковых структур, ответственных за развитие фундаментальных механизмов нейродегенерации. И будущее нейрофармакологии в целом, и терапии деменций в частности сегодня в значительной степени видится в развитии именно фармакогенетических исследований. Поэтому дальнейшее накопление отечественного опыта применения Церебролизина при различных формах когнитивных расстройств может способствовать реальному прогрессу в решении одной из ведущих проблем не только неврологии, но и медицины в целом.

## Список литературы

1. Бачинская Н.Ю. Лечение болезни Альцгеймера: современные возможности и перспективы // *НейроNews*. — 2013. — № 2/1. — С. 10-17.
2. Безруков В.В., Полюхов А.М., Бачинская Н.Ю. и др. Распространенность деменции среди жителей г. Киева старшего возраста, скрининговое исследование 2001–2002 гг. // *Таврич. журн. психиат.* — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 47-51.
3. Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? // *Рац. фармакотер.* — 2007. — № 1. — С. 62-66.

4. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // *Рац. фармакотер.* — 2010. — № 2. — С. 30-33.
5. Бурчинський С.Г. Інгибітори холинестерази в фармакотерапії деменцій // *Рац. фармакотер.* — 2011. — № 1. — С. 57-59.
6. Воробьев П.А., Безмельниціна Л.Ю., Краснова Л.С. и др. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин // *Клин. геронтол.* — 2013. — Т. 19, № 11-12. — С. 14-25.
7. Гаврилова С.И. Фармакоterapia болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 320 с.
8. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности // *Consilium Med.* — 2004. — № 2. — С. 142-149.
9. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Колызалов И.В. и др. Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера // *Журн. неврол. психиат.* — 2008. — Т. 108, № 8. — С. 24-28.
10. Дамулин И.В. Смешанная деменция // *Когнітивні порушення при старінні: Мат. наук.-практ. конф., Київ, 30–31 січня 2007 р.* — К., 2007. — С. 24.
11. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Влияние церебролизина на умеренные когнитивные расстройства // *Журн. неврол. психиат.* — 2007. — Т. 107, № 2. — С. 86-89.
12. Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром // *НейроNews.* — 2009. — № 2/1. — С. 6-9.
13. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция // *НейроNews.* — 2011. — № 2/1. — С. 32-34.
14. Парфенов В.А. Деменция // *Клин. геронтол.* — 2006. — № 11. — С. 3-10.
15. Фойгт Н.А. Тривалість життя в похилому віці: еволюція, сучасність, перспективи. — К., 2002. — 298 с.
16. Чуканова Е.И. Церебролизин в лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения // *Трудный пациент.* — 2008. — № 6. — С. 3-6.
17. Штрыголь С.Ю., Кортунова Т.В., Штрыголь Д.В. Побочные эффекты ноотропных средств // *Провизор.* — 2003. — № 11. — <http://www.provisor.com.ua>.
18. 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.* — 2000. — V. 59. — P. 281-292.
19. Alvarez X.A., Sampedro C., Cacabelos R. et al. Reduced TNF-alpha and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2009. — V. 12. — P. 867-872.
20. Alvarez X.A., Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease // *Drugs Today.* — 2011. — V. 47. — P. 487-513.
21. Alvarez X.A., Sampedro C., Cacabelos R. et al. Neurotrophic and combined treatment in Alzheimer's disease: modulatory effects on free IGF-I and TNF-alpha // *Neurodegener. Dis.* — 10<sup>th</sup> Int. Conf. AD/PD (march 9-13, 2011, Barcelona, Spain). — 2011. — P. 438.
22. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — V. 18. — P. 59-68.
23. Alvarez X.A., Figueroa J., Muresanu D. Peptidergic drugs for the treatment of traumatic brain injury // *Future Neurol.* — 2013. — V. 8. — P. 175-192.
24. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — CD005593.
25. Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D. et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease // *Amer. Fam. Physician.* — 2002. — V. 65. — P. 2525-2534.
26. Danysz W., Parsons C.G., Mobius H.-J. et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease — a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action // *Neurotox. Res.* — 2000. — V. 2. — P. 85-97.
27. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // *Amer. J. Med.* — 2007. — V. 120. — P. 388-397.
28. Gutmann B., Hutter-Paler B., Skofitsch G. et al. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death // *Neurotox. Res.* — 2002. — V. 4. — P. 59-65.
29. Juarez I., Gonzalez D.J., Mena R. et al. The chronic administration of cerebrolysin induced plastic changes in prefrontal cortex and dentate gyrus in aged mice // *Synapse.* — 2011. — V. 65. — P. 1128-1135.
30. Mallory M., Honer W., Hsu L. et al. In vitro synaptotrophic effects of Cerebrolysin in NT2N cells // *Acta Neuropathol.* — 1999. — V. 97. — P. 437-446.
31. Mendez M.F., Cummings J.L. Dementia. — Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. — 654 p.
32. Muresanu D.F., Rainer M., Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin // *J. Neural Transm.* — 2002. — V. 62. — P. 277-285.
33. Panisset M., Gauthier S., Moessler H. et al. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent // *J. Neural Transm.* — 2002. — V. 109. — P. 1089-1104.
34. Patockova J., Krsiak M., Marhol P. et al. Cerebrolysin inhibits lipid peroxidation induced by insulin hypoglycemia in the brain and heart in mice // *Physiol. Res.* — 2003. — V. 52. — P. 455-460.
35. Rockenstein E., Torrance M., Mante M. et al. // *J. Neurosci. Res.* — 2006. — V. 83. — P. 1252-1261.
36. Ruether E., Ritter R., Apecechea M. et al. Sustained improvement in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 month after termination of Cerebrolysin therapy // *J. Neural Transm.* — 2000. — V. 107. — P. 815-829.
37. Ruether E., Hussmann 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. — V. 16. — P. 253-263.
38. Schindowski K., Belarbi K., Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport // *Genes Brain Behav.* — 2008. — V. 7, suppl. 1. — P. 43-56.
39. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Suppl. B. — P. 1-56.
40. Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease // *Acta Neuropathol.* — 2003. — V. 105. — P. 225-232.

41. Ubhi K., Rockenstein E., Doppler E. et al. Neurofibrillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effect of Cerebrolysin // *Acta Neuropathol.* — 2009. — V. 117. — P. 699-712.

42. Veinbergs I., Mante M., Mallory M. et al. Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity // *J. Neural Transm.* — 2000. — V. 59. — P. 273-280.

43. Zhang C., Chopp M., Cui Y. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke // *J. Neurosci. Res.* — 2010. — V. 88. — P. 3275-3281.

44. Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurol.* — 2009. — V. 5. — P. 311-322.

Получено 26.01.16 ■

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології НАМН України», м. Київ, Україна

### НЕЙРОТРОФІЧНІ І НЕЙРОПЛАСТИЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ДЕМЕНЦІЙ

**Резюме.** Статтю присвячено питанням лікування деменції. На основі накопиченого масиву експериментальних і клінічних даних робиться висновок, що нейротрофічна терапія є сьогодні одним із найбільш перспективних напрямків лікування деменцій. Докладно розглядаються аспекти застосування Церебролізину, підкреслюється, що механізми дії цього

препарату виходять далеко за межі нейротрофінергічних ефектів і фактично пов'язані з регулюванням на рівні генома порушень процесів біосинтезу білкових структур, відповідальних за розвиток фундаментальних механізмів нейродегенерації.

**Ключові слова:** деменція, лікування, Церебролізін.

Burchinskyi S.H.

SI «Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### NEUROTROPHIC AND NEUROPLASTIC ASPECTS OF DRUG THERAPY OF DEMENTIA

**Summary.** The paper is devoted to the aspects of dementia treatment. A great deal of experimental and clinical data allows conclude that neurotrophic therapy is the most perspective direction in dementia treatment. There are dwelt the aspects of Cerebrolysin use, and the mechanisms of

the action of this drug go beyond neurotrophic effects and are associated with regulation of biosynthesis of protein structures responsible for the basic mechanisms of neurodegeneration on the genome level.

**Key words:** dementia, treatment, Cerebrolysin.