

# Церебролизин при болезнi Альцгеймера

X. Antón Álvarez, P. Fuentes\*

EuroEspes Biomedical Research Centre, A Coruna, Spain

\*Unidad de Neurologia Cognitiva y Demencias,

Servicio de Neurologia, Hospital del Salvador;

Seccion de Geriatria, Departamento de Medicina, Hospital Clinico Universidad de Chile, Santiago, Chile

**Резюме.** В експериментальних дослідженнях був продемонстрований позитивний вплив Церебролізину на  $\beta$ -амілоїдну й tau-пов'язану патологію, нейрозапалення, нейротрофічні фактори, оксидативний стрес, ексайтотоксичність, нейротрансмісію, метаболізм головного мозку, нейропластичність, апоптоз і дегенерацію нейронів, нейрогенез і когнітивні функції. Виявлені плейотропні ефекти Церебролізину на патогенетичні механізми хвороби. Церебролізин добре переносився й не спричиняв виражених побічних ефектів у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. І хоча все ще зберігається необхідність у тривалих дослідженнях, доступні дані підтверджують ефективність Церебролізину у вигляді монотерапії й потенціал його використання в складі комбінованої терапії при хворобі Альцгеймера.

**Ключові слова:**  $\beta$ -амілоїдна й tau-пов'язана патологія, нейрозапалення, нейротрофічні фактори, оксидативний стрес, ексайтотоксичність, нейротрансмісію, метаболізм головного мозку, нейропластичність, апоптоз, дегенерація нейронів, нейрогенез, когнітивні функції, терапія, Церебролізин.

## Болезнь Альцгеймера: многофакторный этиопатогенез

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частым типом деменции и наблюдается в двух из трех диагностируемых случаев [1-4]. Имеются сообщения, что признаки, характерные для БА, могут быть обнаружены с частотой до 86% при аутопсийном исследовании головного мозга от пациентов с деменцией, хотя в половине из этих случаев были обнаружены смешанные признаки цереброваскулярных повреждений и кортикальных телец Леви [4]. Последние отчеты о распространенности БА указывают на важность данного заболевания. В соответствии с оценками, выполненными в 2010 г., во всем мире от деменции страдает 36 млн человек, из них 5,3 млн – в США, и эти показатели удвоятся в течение последующих 20 лет [2, 3]. Клиническое течение БА носит прогрессирующий характер, с незаметным началом и маловыраженными симптомами на ранних стадиях заболевания, такими как легкий дефицит эпизодической памяти. В последующем же наблюдается непрерывное снижение всех когнитивных функций (память, речь, праксис, ориентация, суждение), обычно сопровождаемое

поведенческими нарушениями и нарастанием неспособности выполнять повседневную активность. На поздних стадиях заболевания развивается двигательный дефицит и физическое истощение [2, 3].

БА является сложным возрастным нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется многофакторным этиопатогенезом, включая генетические мутации и факторы риска, нарушение процессинга бета-амилоида ( $A\beta$ ) и tau-белка, ассоциированного с микротрубочками (tau), механизмы воспаления, дефицит нейротрофических факторов, оксидативный стресс, экссайтотоксичность, метаболические дисфункции, изменение в содержании некоторых нейротрансмиттеров (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, глутамат) и т.д. (рис. 1). Взаимодействие перечисленных патогенетических факторов приводит к формированию типичной нейропатологии при БА с сенильными бляшками, нейрофибрилярными клубками, утратой синапсов и к апоптотической дегенерации нейронов, что, в свою очередь, приводит к атрофии мозга и когнитивным нарушениям.

Мутации в генах белка-предшественника бета-амилоида  $A_4$  (APP), пресенилина-1 (PSEN1) и пресенилина-2 (PSEN2) приводят к нарушению обра-

зования А $\beta$  и вызывают редкие семейные формы БА [5]. Генетические факторы риска БА включают эпсилон-4 ( $\epsilon 4$ ) аллель гена аполипопротеина Е (Аpo-E) (АPOE\*E4) и ряд других генетических вариантов, идентифицированных в последнее время [5-9].

Образование А $\beta$  из его белка-предшественника в ходе амилоидогенного пути, опосредуемое  $\beta$ -секретазным и  $\gamma$ -секретазным комплексом, усиливается при БА [10-13]. Молекулы А $\beta$  накапливаются сперва в виде малых агрегатов, называемых олигомерами, которые являются наиболее нейротоксичными элементами амилоидного каскада [11-13]. Затем образуются более крупные фибриллярные А $\beta$  структуры, и депозиты А $\beta$  накапливаются в ткани головного мозга (А $\beta$  бляшки) и внутри сосудов (церебральная амилоидная ангиопатия) [14]. Белок tau необходим для стабилизации микротрубочек и поддержания целостности нейронов. При БА усиливается фосфорилирование tau-белка посредством киназ, таких как киназа-3 бета-гликогенсинтазы (GSK-3 $\beta$ ) и циклинзависимая киназа-5 (CDK-5) [11, 13, 15]. Гиперфосфорилирование tau-белка вызывает деполимеризацию микротрубочек и приводит к образованию tau-филаментов и нейрофибриллярных клубков, которые являются биомаркерами БА [14].

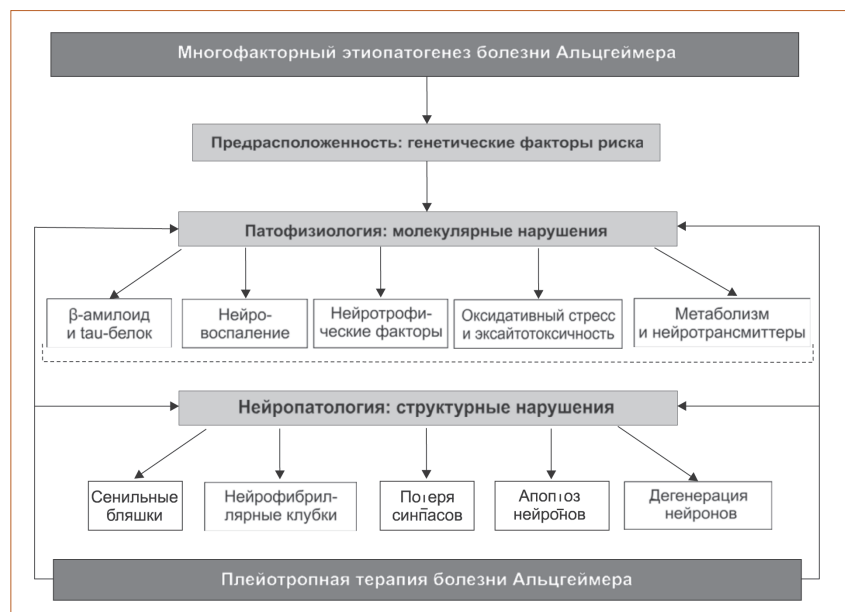
В патогенез БА вовлекается также нейровоспаление [16-19]. Провоспалительные триггеры, включая циркулирующие цитокины [18, 19], усиливают А $\beta$  патологию и активируют микроглиальные клетки, которые обычно накапливаются вокруг А $\beta$  депозитов и высвобождают нейротрофические факторы (воспалительные цитокины, активные формы кислорода), что вносит вклад в усиление нейронального повреждения.

Дефицит нейротрофических факторов вносит вклад в формирование ранних нарушений в ходе этиопатогенеза БА [18, 20-25]. Было отмечено, что при БА и легких когнитивных нарушениях (ЛКН) наблюдается снижение содержания фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Подобное снижение нейротрофической сигнализации способствует дегенерации базальных нейронов переднего мозга – основного источника ацетилхолина в мозге, и предшествует задержке холинергической передачи при БА [22, 23]. Нейротрофические нарушения связаны также с ухудшением нейрональной пластичности, апоптозом, А $\beta$ - и tau-связанной патологией, утратой синапсов и когнитивными нарушениями [21-25].

Значимый вклад в патогенез БА вносят окислительный стресс, эксайтотоксичность, митохондриальная дисфункция и нарушения в энергетических ресурсах клеток и метаболизме мозга [11, 26-30]. Усиление перекисного окисления липидов и окисления белков вместе со снижением антиоксидантной активности супероксиддисмутазы приводят к избыточной продукции активных форм кислорода и усиливают окислительное повреждение при легком когнитивном нарушении (ЛКН) и БА [26-29]. Глутаматная гиперактивность, нарушение кальциевого гомеостаза и активация кальпаина вызывают эксайтотоксическое повреждение нейронов при БА [11, 27, 28]. Митохондриальные нарушения, дефицит энергоресурсов в клетках и гипометаболизм глюкозы в мозге, наблюдаемые при ЛКН и БА, также способствуют развитию апоптоза нейронов и дегенерации [11, 28-30].

### Болезнь Альцгеймера: плейотропная терапия

Лечение БА с помощью разрешенных средств (т.е. ингибиторов ацетилхолинэстеразы и блокатора NMDA-рецепторов мемантина) позволяет достичь у пациентов некоторого облегчения симптомов, без модификации течения болезни [31]. Оба класса препаратов обладают малым, но достоверным позитивным влиянием на когнитивные функции и общий клинический исход; их влияние на поведение и качество жизни более противоречивы [32, 33]. В настоящее время научные стратегии поиска лечения БА сфокусированы на амилоид-основанной терапии, а также на нейротрофических средствах и генной



**Рисунок 1.** Схематическое представление многофакторного этиопатогенеза болезни Альцгеймера и различные уровни интервенции плейотропной терапии при этой болезни

терапии, которые могут приводить к модификации течения болезни [34-37].

Поскольку этиопатогенез БА является многофакторным, его лечение должно быть плейотропным (т.е. воздействующим на различные уровни патогенетического процесса при БА). Разработка препаратов с плейотропной активностью является, по-видимому, одним из наиболее многообещающих подходов для достижения модификации болезни – остановки прогрессирования и, в конечном счете, манифестации БА. Молекулярные мишени для плейотропных средств являются «ключевыми игроками» в патофизиологии БА и включают, помимо прочего, Aβ и tau-белки, воспалительные цитокины наподобие фактора некроза опухоли альфа (TNFα), активные формы кислорода, кальций, кальпаин, глутамат, ацетилхолин, трофические факторы (BDNF, NGF, IGF-1) и сигнальные белки, такие как Akt (серин/треониновая протеинкиназа), GSK-3β или CDK-5.

### Церебролизин: нейротрофическое соединение с плейотропным эффектом

Церебролизин – нейропептидный препарат, содержащий низкомолекулярные пептиды и свободные аминокислоты, – является средством, имитирующим действие эндогенных нейротрофических факторов. Его получают путем стандартизированного ферментативного расщепления обезжиренного протеинового порошка из головного мозга свиней и выпускают в виде водного раствора, в котором нет белков, липидов, не обладающего антигенными свойствами. Раствор доступен в готовом виде для инъекций или инфузий в большинстве стран мира и содержит 215,2 мг активного фармацевтического ингредиента (концентрата Церебролизина) в расчете на 1 мл.

Положительное влияние Церебролизина на Aβ и tau-патологию, нейровоспаление, нейротрофические факторы, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, нейротрансмиссию, метаболизм головного мозга, нейропластичность, апоптоз и дегенерацию нейронов, нейрогенез и когнитивную сферу, продемонстрированное в экспериментальных и клинических исследованиях [38, 39], указывает на то, что Церебролизин действует как плейотропный препарат. В рамках настоящей статьи мы сделали обзор фармакологических особенностей и терапевтического применения Церебролизина при болезни Альцгеймера.

### Обоснование применения Церебролизина при болезни Альцгеймера и связанных расстройствах

Церебролизин обладает фармакологическим профилем, который очень подходит для лечения БА и связанных расстройств, поскольку данный препарат оказывает плейотропное действие на основные патогенетические события при БА. Важно отметить, что характерные молекулярные и структурные изменения при БА появляются в мозге за несколько лет или даже десятилетий до развития типичной клинической картины. Фактически ЛКН и БА имеют общие патологические признаки, из которых наиболее важными являются потеря синапсов [152, 153] и упомянутый выше дефицит нейротрофических факторов. Следовательно, хотя профилактическое применение Церебролизина необходимо исследовать, данный препарат может быть пригоден для лечения ЛКН и продромальной БА. Исходя из фармакологических особенностей Церебролизина, также возможно говорить о его терапевтическом применении при tau-связанных

дементных расстройствах, таких как фронтотемпоральная деменция. Еще один аспект, касающийся потенциального применения Церебролизина, вытекает из того факта, что почти все плейотропные эффекты препарата отчетливо проявлялись в гиппокампе и фронтальной коре – двух областях мозга, которые имеют большую значимость для клинического проявления БА и фронтотемпоральной деменции. Эти области мозга играют важную роль в регуляции когнитивных функций, поведения, настроения, мотивационно-инициативных и исполнительных функций. Следовательно, весьма ожидаемо, что Церебролизин будет влиять на эти функции у пациентов с БА и другими связанными расстройствами.

В одном из последних исследований на сотнях пациентов, получавших ле-



**Рисунок 2** Интегрированная схема, отражающая плейотропный механизм действия Церебролизина

чение ингибиторами ацетилхолинэстеразы, было показано, что в течение 6 месяцев наблюдается небольшое снижение во всех оцениваемых доменах (когнитивные функции, повседневная активность, общее функционирование) и что это снижение было примерно в три раза выше спустя 18 месяцев [155]. Утрата эффективности холинергических средств может быть отчасти объяснена тем фактом, что холинергические нейроны прогрессивно деградируют при БА. С другой стороны, дефицит трофических факторов, присутствующий на ранних стадиях БА, может быть ответственен за дегенерацию холинергических нейронов. Подобная возможность подтверждается рядом научных данных:

1) зрелый NGF усиливает выживаемость холинергических нейронов путем активации их специфических TrkA-рецепторов;

2) незрелый про-NGF вызывает гибель клеток путем воздействия на рецепторный комплекс, состоящий из низкоаффинного нейротрофинового рецептора p75NTR и сортилина;

3) в головном мозге при БА наблюдается снижение содержания TrkA-рецепторов и увеличение уровня про-NGF в контексте отсутствия изменений со стороны сортилина/p75NTR [22, 23, 156].

Подобный нейротрофический статус головного мозга при БА способствует апоптозу и смерти холинергических нейронов. Таким образом, применение нейротрофических средств, таких как Церebroлизин, способных защищать холинергические нейроны от дегенерации, может увеличивать и/или пролонгировать чувствительность этих нейронов к холинергическим средствам, уменьшая клиническое ухудшение у пациентов с БА. Применение Церebroлизина у пациентов с ЛКН может вносить вклад в задержку конверсии в БА.

### Клиническая эффективность Церebroлизина при болезни Альцгеймера

К настоящему времени выполнен ряд клинических исследований, в которых была оценена эффективность Церebroлизина у пациентов с БА (табл. 1). Самые последние данные о клинической эффективности Церebroлизина при БА были сообщены в публикациях о результатах семи рандомизированных двойных слепых клинических исследований, шесть из которых были плацебо-контролируемыми [56, 148, 158-161], а в одном был использован донепезил в качестве активного препарата сравнения (в исследование была включена также группа с комбинированным применением обоих препаратов) [58]. Новые данные были сообщены также в одном рандомизированном открытом плацебо-контролируемом исследовании [162] и в одном открытом исследовании, в рамках которого Церebroлизин сравнивали с пероральной формой ривастигмина

[163]. Одно из упомянутых плацебо-контролируемых исследований носило дозопоисковый характер [56]. Были опубликованы две статьи [151, 164], в которых были сообщены результаты подгрупповых анализов, выполненных у пациентов с умеренно тяжелой БА, включенных в дозопоисковое исследование [56] и в другое плацебо-контролируемое исследование [148]. Было также опубликовано сообщение [149], о пролонгированной фазе плацебо-контролируемого исследования [158]. Критерии включения и исключения были аналогичны во всех этих исследованиях – требовалось наличие:

1) диагноза БА, выставленного по критериям Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Ассоциации болезней Альцгеймера и родственных заболеваний (NINCDS-ADRDA) и/или в соответствии с критериями Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV или более ранние версии);

2) значений по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) между 10 и 26 баллами;

3) значений по модифицированной шкале ишемии Хачинского менее 5 баллов;

4) наличие результатов компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга в течение предыдущего года с целью исключения цереброваскулярных повреждений.

### Плацебо-контролируемые исследования

В пяти из шести рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, выполненных до сегодняшнего дня, использовалась доза Церebroлизина 30 мл [148, 158-161], в то время как в оставшемся исследовании была оценена зависимость между дозой и эффектом при использовании препарата в дозах 10, 30 и 60 мл [56].

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о достоверных различиях в пользу Церebroлизина по сравнению с плацебо в отношении когнитивных и общеклинических оценок первичной эффективности независимо от того, были ли первичные конечные точки оценены в конце периода лечения [148, 158-160] или спустя несколько недель после прекращения введения Церebroлизина [56, 161]. Основные данные, касающиеся влияния Церebroлизина на когнитивную сферу, повседневную активность, нейропсихические симптомы и общеклинический исход, представлены ниже.

### Когнитивные эффекты

Церebroлизин улучшает когнитивные функции по сравнению с плацебо у пациентов с легкими, умеренными и умеренно тяжелыми формами БА,



**Таблиця 1** Исследования клинической эффективности Церebroлизина при болезни Альцгеймера

Исследование [ссылка]	Группы (дозы)	Общее количество пациентов (и их количество в каждой группе)	Длительность курсового лечения (общая длительность лечения, включая межкурсовые интервалы)	Окончание периода наблюдения	Первичные конечные точки (позитивные исходы)
Álvarez и соавт., 2006 [56] (дозопоисковое) Álvarez и соавт., 2011 [151] (подгрупповой анализ)	Церебролизин (10 мл) Церебролизин (30 мл) Церебролизин (60 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	251 (60/65/68/58) 133 (32/34/35/32)	12 нед (12 нед)	24 нед	ADAS-cog+, CIBIC+ (ADAS-cog+, CIBIC+, NPI) ADAS-cog+, CIBIC+ (ADAS-cog+, CIBIC+, DAD-инициация, NPI)
Álvarez и соавт., 2011 [58] (исследование с комбинированной терапией)	Церебролизин (10 мл) Донепезил (10 мг) Комбинация (10 мл+10 мг)	197 (64/66/67)	2 x 4 нед (16 нед)	28 нед	ADAS-cog+, CIBIC+ (CIBIC+)
Вае и соавт., 2000 [160]	Церебролизин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	53 (34/19)	4 нед (4 нед)	–	ADAS-cog, CGI (ADAS-cog, MMSE, CGI)
Gavrilova и соавт., 2005 [163]	Церебролизин (30 мл) Ривастигмин (до 12 мг)	60 (30/30)	2 x 4 нед (16 нед)	24 нед	ADAS-cog, IADL, MMSE, CGI (ADAS-cog, IADL, CGI)
Muresanu и соавт., 2002 [162]	Церебролизин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	60 (30/30)	6 нед (6 нед)	18 нед	ADAS-cog, CIBIC+ (ADAS-cog, CIBIC+, DAD)
Panisset и соавт., 2002 [161]	Церебролизин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	187 (94/93)	4 нед (4 нед)	12 нед	ADAS-cog, CIBIC+ (CIBIC+, DAD при проведении анализа в протокольной популяции)
Rüther и соавт., 1994 [158] Rüther и соавт., 2000 [149] (продолжительная фаза исследования [158])	Церебролизин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	120 (60/60) 101 (52/49)	4 нед (4 нед)	28 нед	CGI, SCAG, тест на построение маршрута (CGI, SCAG, тест на построение маршрута, NAI) CGI, SCAG, тест на построение маршрута (CGI, SCAG, NAI)
Rüther и соавт., 2001 [148] Rüther и соавт., 2002 [164] (подгрупповой анализ)	Церебролизин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	149 (76/73) 109 (60/49)	2 x 4 нед (16 нед)	28 нед	ADAS-cog, CGI (ADAS-cog, CGI, ADAS- noncog) ADAS-cog, CGI (ADAS-cog, CGI, ADAS- noncog)
Xiao и соавт., 2000 [159]	Церебролизин (30 мл) Плацебо (0,9% NaCl)	157 (83/74)	4 нед (4 нед)	–	MMSE, CGI (MMSE, тест на построение маршрута, NAI, CGI, SCAG)

**Примечание.** ADAS-cog – когнитивная подшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера; ADAS-cog+ – расширенная версия шкалы ADAS-cog; ADAS-попсog – некогнитивная подшкала шкалы ADAS; CIBIC+ – шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и лиц, ухаживающих за пациентом; CGI – шкала общего клинического впечатления пациентов о наблюдаемых изменениях; DAD – шкала оценки инвалидизации при деменции; IADL – шкала оценки инструментальной составляющей в повседневной активности; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; NAI – Нюрнбергский геронтопсихологический опросник активности; NPI – нейропсихический опросник; SCAG – гериатрическая шкала клинической оценки компании Sandoz; нед – неделя.

что было показано почти во всех плацебо-контролируемых исследованиях [56, 148, 158-160].

В первом плацебо-контролируемом исследовании [158] 120 пациентов, у которых была диагностирована БА и значение по шкале MMSE составляло 15-25 баллов, получали внутривенные инфузии 30 мл Церebroлизина или физиологического раствора (плацебо) 5 дней в неделю в течение 4 недель. Сразу после окончания 4-недельного периода лечения было отмечено, что Церebroлизин достоверно улучшал когнитивные функции по сравнению с плацебо по данным теста на построение маршрута. В другом исследовании [148] 144 пациента с БА (по MMSE 14-24 балла) получали два 4-недельных курса

лечения Церebroлизином в дозе 30 мл/день (5 дней в неделю) или плацебо; оба курса были разделены 8-недельным интервалом без лечения. В результате было обнаружено, что Церebroлизин вызывал статистически достоверное улучшение по шкале ADAS-cog по сравнению с плацебо на 16-й неделе (конец периода лечения) и на 28-й неделе (спустя 3 месяца после отмены препарата). На 28-й неделе у 30% пациентов, получавших Церebroлизин, по сравнению с 12% пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось улучшение на уровне 4 или более баллов по шкале ADAS-cog относительно исходного уровня, что было расценено как клинически значимое изменение.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-

контролируемом исследовании у 187 пациентов с БА не было обнаружено достоверного влияния Церebroлизина (30 мл/день 5 дней в неделю в течение 4 недель) на когнитивные функции по данным шкалы ADAS-cog к 12-й неделе [161]. В этом исследовании у пациентов плацебо-группы (средний балл MMSE в исходных условиях составил 21) не было отмечено когнитивных ухудшений (не менялись значения шкалы ADAS-cog) в течение 6 месяцев.

Когнитивные эффекты, полученные в дозопроисковом исследовании [56] при введении Церebroлизина в дозе 30 мл, согласуются с результатами метаанализа, выполненного на основе данных из рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований [165]. В большинстве работ изменения по шкале ADAS-cog или ADAS-cog+ от исходного уровня до конечных точек исследования на фоне лечения Церebroлизином варьировали в диапазоне от 2 до 3 баллов, а разница в эффективности лечения по сравнению с плацебо в конечных точках варьировала в основном от 3 до 4 баллов. Эти различия были более ощутимой (4-6 баллов) в подгруппах пациентов с умеренными и умеренно тяжелыми формами БА [151, 164].

### Влияние на повседневную активность

Достоверное улучшение показателя повседневной активности по сравнению с плацебо было зафиксировано при лечении Церebroлизином (30 мл/день 5 дней в неделю в течение 4 недель) в двух краткосрочных исследованиях [158, 159] и во время пролонгированной фазы первого из них [149]. Аналогичные результаты были сообщены спустя 12 недель после окончания лечения Церebroлизином (30 мл/день 5 дней в неделю в течение 6 недель) в рандомизированном открытом плацебо-контролируемом исследовании [162]. Достоверная разница между Церebroлизином и плацебо по шкале DAD была обнаружена также спустя 8 недель после прекращения приема препарата (30 мл/день 5 дней в неделю в течение 4 недель) в подгруппе пациентов, завершивших двойное слепое исследование в соответствии с его протоколом (протокольная популяция), но не в общей группе оцениваемых пациентов [161]. Совсем недавно был выполнен анализ изменений по подшкалам DAD у пациентов с умеренной и умеренно тяжелой БА, которые были включены в дозопроисковое исследование [56]. Было обнаружено достоверное преимущество Церebroлизина в дозе 30 мл по сравнению с плацебо на 24-й неделе исследования [151]. В других исследованиях, однако, не было обнаружено достоверного влияния Церebroлизина на повседневную активность при проведении оценок с помощью различных шкал [58, 148, 160, 161, 164].

### Поведенческие эффекты

В двух плацебо-контролируемых исследованиях [56, 148] и соответствующих им подгрупповых анализах [56, 148] было оценено влияние Церebroлизина на нейропсихические и поведенческие симптомы с помощью шкал, специально разработанных для исследований БА. По сравнению с плацебо Церebroлизин (30 мл/день 5 дней в неделю на 1-4-й и 13-16-й неделе) вызывал достоверное уменьшение поведенческих нарушений в конце периода лечения (16-я неделя) при оценивании по шкале ADAS-noncog у пациентов с легкими и умеренными формами БА. Причем этот эффект все еще был достоверным при проведении повторной оценки спустя 12 недель [148].

В новом исследовании (Aleixandre и соавт., готовится к публикации) были оценены дозозависимые эффекты Церebroлизина в отношении каждого из отдельных симптомов, оцениваемых по шкале NPI, у пациентов с легкими и умеренными формами БА, которые были включены в дозопроисковое исследование. В результате было обнаружено, что Церebroлизин по сравнению с плацебо достоверно уменьшал выраженность: 1) бреда и раздражительности — в дозах 10, 30 и 60 мл; 2) тревожного возбуждения — в дозе 30 мл; 3) депрессии/дисфории и апатии — в дозе 60 мл. Результаты этого исследования указывают на то, что у пациентов с легкими и умеренными формами БА Церebroлизин уменьшает выраженность бреда и раздражительности независимо от используемой дозы, в то время как степень тревожного возбуждения, депрессии и апатии коррелирует с дозой препарата.

### Влияние на общеклинический исход

Во всех плацебо-контролируемых исследованиях было сопоставимо показано, что Церebroлизин достоверно улучшал общеклиническое функционирование по сравнению с плацебо как у пациентов с легкими и умеренными формами БА [56, 148, 149, 158-161], так и у пациентов с умеренными и умеренно тяжелыми формами БА [151, 164]. Достоверное положительное влияние Церebroлизина на общеклинические исходы было продемонстрировано также в метаанализе данных из двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [165].

Церebroлизин (30 мл/день 5 дней в неделю в течение 4 недель) приводил к более выраженным улучшениям по сравнению с плацебо по шкале общего клинического впечатления (CGI) пациентов о наблюдаемых изменениях и по гериатрической шкале клинической оценки компании Sandoz (SCAG) [158]. Спустя 4 недели доля респондеров по шкале CGI составила 61,7%, а улучшение клинических симптомов, выявленное по шкале SCAG, сохранялось достоверно.

ным для Церebroлизина на 28-й неделе, спустя 6 месяцев после прекращения лечения [149].

У пациентов с умеренными формами БА в том же исследовании [151] число респондеров по шкале CIBIC+ при введении Церebroлизина в дозах 10, 30 и 60 мл (59,4; 55,9 и 45,7% соответственно) было также достоверно выше по сравнению с плацебо-группой (9,4%). Наблюдаемые позитивные эффекты Церebroлизина на общеклиническое функционирование согласуются с дозозависимыми улучшениями, вызванными препаратом в каждом отдельном домене (когнитивные функции, повседневная активность и поведение).

### Исследования с активным препаратом сравнения

По состоянию на сегодняшний день было выполнено два клинических исследования, в которых была оценена эффективность Церebroлизина у пациентов с легкими и умеренными формами БА по сравнению с другими лекарственными средствами, донепезилом [58] и ривастигмином [163].

**Сравнение Церebroлизина с донепезилом и комбинированной терапией.** Безопасность и эффективность Церebroлизина, донепезила и комбинированной терапии сравнивали в 28-недельном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включавшем пациентов с легкими и умеренными формами БА [58]. Пациенты были случайным образом распределены в одну из трех групп терапии и получали лечение либо Церebroлизин 10 мл (ежедневные внутривенные инфузии 5 дней в неделю во время 1-4-й и 13-16-й недель исследования), либо донепезилом 10 мг (5 мг/день перорально в течение первых 4 недель, а затем 10 мг/день), либо комбинацией обоих средств. Изменения к 28-й неделе по шкале ADAS-cog+ и CIBIC+ относительно исходного уровня были сопоставимыми конечными точками исследования. Изменения в повседневной активности (были оценены по шкале ADCS-ADL) и поведении (были оценены по шкале NPI) были оценены на 16-й и 28-й неделях в качестве вторичных показателей эффективности. На 16-й и 28-й неделях был выполнен анализ респондеров по шкалам ADAS-cog+ (улучшение  $\geq 4$  баллов по сравнению с исходным уровнем) и CIBIC+ ( $\leq 3$  баллов). В дополнение к этому у пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, в плазме крови был определен ряд биологических параметров (свободный IGF-1, TNF- $\alpha$  и BDNF).

Результаты оценки общеклинического исхода (значение по шкале CIBIC+ на 28-й неделе) выявили преимущество Церebroлизина (в виде монотерапии или в комбинации) над донепезилом. Анализ респондеров показал, что улучшение относительно исходного уровня наблюдалось у большинства пациентов, получавших Церebroлизин (64,1%) или

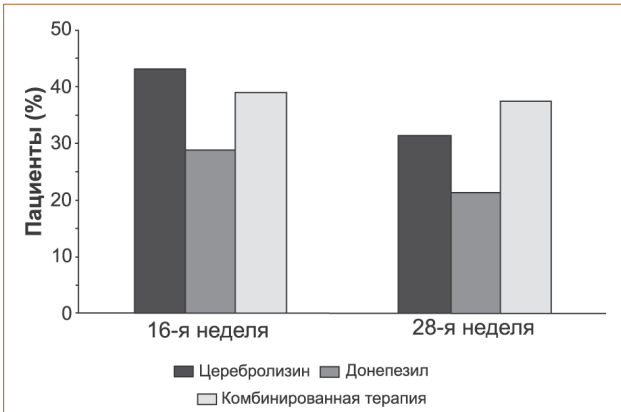
комбинированную терапию (62,7%), по сравнению с 37,9% пациентов в группе донепезила. Эти данные согласуются с результатами оценки отношения шансов для доли пациентов, у которых наблюдается ответ по шкале CIBIC+. Оно было достоверно выше в группах Церebroлизина и комбинированной терапии ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой донепезила. Превосходство Церebroлизина (монотерапии или комбинации) над донепезилом, наблюдаемое в отношении значений по шкале CIBIC+, в анализе респондеров и при оценке отношения шансов, согласуется с результатами оценки отдельных доменов, где были выявлены более высокие баллы улучшения у пациентов, получавших лечение Церebroлизин.

Более высокий процент пациентов с улучшением одновременно в когнитивной сфере (ADAS-cog+) и общеклиническом функционировании (CIBIC+) к 28-й неделе исследования наблюдался в группе с комбинированной терапией, за которой следовали группы с Церebroлизин и донепезилом (рис. 3). Еще более важным результатом этого исследования является тот факт, что общее число респондеров (по обоим шкалам) снижалось с 16-й до 28-й недели приблизительно на одну четвертую в группах с монотерапией (Церebroлизин или донепезилом), в то время как оставалась неизменной (38,8 и 37,3%) в группе с комбинированной терапией (рис. 3). Эти результаты указывают на возможное длительное синергическое действие Церebroлизина и донепезила, что находит дальнейшее подтверждение и в новых научных данных: было показано, что комбинированная терапия уменьшает плазменный уровень TNF- $\alpha$  и достоверно увеличивает содержание в плазме BDNF (рис. 4) по сравнению с монотерапией донепезилом.

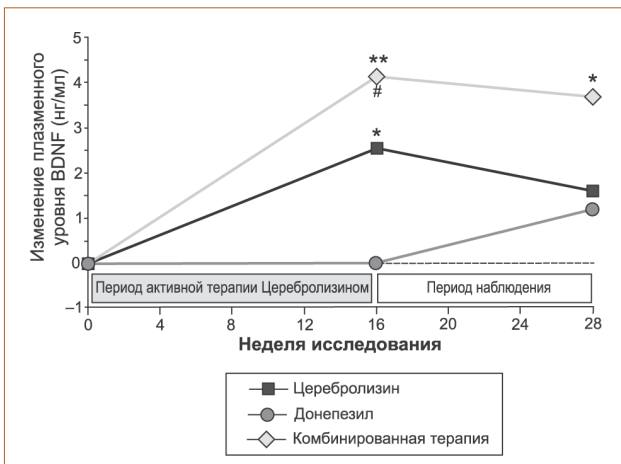
Результаты этого сравнительного исследования свидетельствуют о том, что Церebroлизин был настолько же эффективен, как и донепезил, и что комбинированная терапия Церebroлизин и холинергическими средствами может, по всей видимости, обеспечивать длительные клинические преимущества у пациентов с БА. Фактически Церebroлизин защищает холинергические нейроны от дегенерации, как следует из результатов настоящего исследования, может вносить вклад в усиление и/или пролонгирование холинергического ответа на длительный период у пациентов с БА, что представляет собой альтернативный путь для замедления прогрессирования заболевания.

**Сравнение Церebroлизина и ривастигмина.** Сравнение эффективности Церebroлизина и ривастигмина проводили у пациентов с легкими и умеренными формами БА в ходе 24-недельного открытого исследования с активным контролем [163]. Пациенты (60 чел., по 30 в каждой группе) получали 30 мл Церebroлизина (ежедневные внутривенные инфузии 5 дней в неделю на 1-4-й и 13-16-й неделях исследования) или максимально переносимую дозу ривастигмина (3-12 мг/день перорально





**Рисунок 3** Влияние Церебролизина, донепезила и комбинированной терапии на общее число респондеров – процент пациентов с легкими и умеренными формами болезни Альцгеймера, у которых наблюдалось улучшение в когнитивной сфере (ADAS-cog+) и общеклиническом функционировании (CIBIC+) к 16-й и 28-й (конечная точка исследования) неделе. Церебролизин (10 мл/день 5 дней в неделю) вводился внутривенно на 1-4-й и 12-16-й неделях. Донепезил (5 мг/день в течение 4 недель, затем 10 мг/день в течение 24 недель) принимался перорально. Пациенты на комбинированной терапии получали оба вида лечения. Обратите внимание на сохранение числа респондеров в группе с комбинированной терапией в отличие от наблюдаемого снижения между 16-й и 28-й неделями в обеих группах с монотерапией (Церебролизин и донепезил) [58]



**Рисунок 4** Изменение содержания в плазме нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) относительно его исходного значения у пациентов с болезнью Альцгеймера, получающих лечение Церебролизин, донепезилом и комбинированной терапией. Церебролизин (10 мл/день, 5 дней в неделю) вводился внутривенно на 1-4-й и 12-16-й неделях. Донепезил (5 мг/день в течение 4 недель, затем 10 мг/день в течение 24 недель) принимался перорально. Пациенты с комбинированной терапией получали оба вида лечения; \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем (0-я неделя); # –  $p < 0,05$  по сравнению с донепезилом [58]

в течение 16 недель; в 76,7% случаев доза составила 6-12 мг). Оценка когнитивных функций (MMSE и ADAScog), повседневной активности (IADL) и общеклинического исхода (CGI) была выполнена в исходных условиях (0-я неделя), во время фазы лечения (4, 12 и 16-я недели) и спустя 8 недель после окончания лечения (24-я неделя). Значения по шкалам ADAS-cog и CGI были использованы также для сравнения терапевтического ответа на оба препарата у пациентов с аллелью Apo-E ε4 (43,3% в группе с Церебролизин и 53,3% в группе с ривастигмином) и у больных, не имеющих этой аллели.

К концу лечебного периода (16-я неделя) Церебролизин и ривастигмин вызвали аналогичные достоверные улучшения по шкале ADAS-cog (-3,9 и -2,7 балла соответственно) и по шкале IADL (-1,2 и -0,6 балла соответственно). Число респондеров по шкале CGI составила 80% в группе с Церебролизин (46,6% умеренных ответов) и 63,3% в группе с ривастигмином (26,7% умеренных ответов). К 24-й неделе (8 недель без лечения) позитивные эффекты Церебролизина по шкалам ADAS-cog и IADL (-2,1 и -0,8 балла соответственно) были все еще достоверными, в то время как положительное влияние ривастигмина на оба параметра было полностью утрачено. В этой точке времени наблюдались достоверные межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ) между Церебролизин и ривастигмином в отношении изменения значений по шкалам ADAS-cog и IADL относительно исходного уровня. Число респондеров по шкале CGI составила 53,3% (23,3% умеренных ответов) в группе Церебролизина и 26,6% (6,6% умеренных ответов) в группе ривастигмина.

Доля респондеров (определенная как количество пациентов, у которых наблюдался умеренный ответ по шкале CGI и улучшение > 4 баллов по шкале ADAS-cog) на 16-й неделе, величина изменений по шкале ADAS-cog относительно исходного уровня к 16-й и 24-й неделе были использованы для того, чтобы оценить ApoE\*E4-связанный ответ на лечение Церебролизин и ривастигмином. У пациентов с ApoE\*E4+ наблюдалась одинаковая частота ответов на лечение Церебролизин и ривастигмином (30,8 и 31,2%), в то время как у пациентов с ApoE\*E4- была в три раза выше в группе с Церебролизин (47%) по сравнению с ривастигмином (14,3%). Улучшение по шкале ADAS-cog на 16-й неделе было достоверно выше у пациентов с ApoE\*E4-, нежели с ApoE\*E4+, получавших лечение Церебролизин. Эти различия не наблюдались у пациентов, получавших лечение ривастигмином. На 24-й неделе у ApoE\*E4-пациентов, получавших лечение Церебролизин, все еще сохранялось значимое улучшение по шкале ADAS-cog (-3,9 балла), в то время как у всех остальных пациентов оно отсутствовало. Обнаруженные Apo-E-связанные различия в отношении Церебролизина не наблюдались в плацебо-контролируемых исследованиях.



## Длительные эффекты Церebroлизина

Клинические эффекты Церebroлизина у пациентов с БА удерживались в основном в течение нескольких месяцев после прекращения его введения, что было показано во всех клинических исследованиях, где за пациентами наблюдали после прекращения терапии. Достоверные улучшения в когнитивных функциях, вызванные Церebroлизинoм (10 и 30 мл) по сравнению с плацебо, персистировали 3 месяца после отмены препарата [56, 149, 151, 158, 162], и значения шкалы ADAS-cog оставались выше исходного уровня в тот же период времени [56, 58, 149, 151, 158, 162] независимо от используемого режима лечения и тяжести БА. Достоверные положительные эффекты Церebroлизина (10, 30 и 60 мл) на общеклинический исход наблюдались спустя 8 недель [161, 163], 12 недель [56, 58, 149, 151, 158, 162] и даже 24 недели [149] после прекращения терапии. В исследованиях, в которых было сообщено о достоверном улучшении повседневной активности при лечении Церebroлизинoм в дозе 30 мл [149, 151, 158, 162, 163], также наблюдалось удержание этого эффекта спустя 8-24 недели после прекращения лечения. Наконец, ослабление нейропсихических симптомов, вызываемое Церebroлизинoм (10, 30 и 60 мл) у пациентов с БА, было в основном одинаковым в конце периода лечения и спустя 3 месяца [56, 148, 158, 164; Aleixandre и соавт., готовится к публикации]. Все эти результаты противоположны тем, которые наблюдаются при использовании холин-эстеразных ингибиторов происходит полная потеря эффектов в течение 4-8 недель после прекращения лечения [163].

Длительные клинические эффекты Церebroлизина у пациентов с БА согласуются с экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что улучшение когнитивных функций, синаптической пластичности, выживаемости нейронов и мозгового амилоидогенеза, вызванное Церebroлизинoм, персистирует не менее 3 месяцев после прекращения введения препарата [50, 62, 121]. Экспериментально и клинически подтвержденные длительные эффекты Церebroлизина согласуются с его предполагаемым нейротрофоподобным действием и с его потенциальной нейровосстановительной способностью. И хотя нейротрофическое/нейровосстановительное действие Церebroлизина может быть ответственно за все вызываемые им клинические улучшения, расхождение в дозах, улучшающих когнитивные функции (10-30 мл) и поведение (главным образом 30-60 мл) у пациентов с БА, может указывать на существование нескольких иных молекулярных механизмов, определяющих поведенческие эффекты Церebroлизина. Новые данные о том, что Церebroлизин дозозависимо снижает плазменные уровни TNF- $\alpha$  у пациентов с БА [57], причем наибольшее снижение достигается

при использовании той же дозы (60 мл), которая вызывает наиболее выраженные поведенческие эффекты [56, 151], вместе с данными об увеличении TNF- $\alpha$  при психических расстройствах и снижении его уровня после проведения успешной терапии [166, 167] указывают на то, что изменения в содержании TNF- $\alpha$  могут быть связаны с влиянием Церebroлизина на поведение.

Длительные эффекты Церebroлизина важны для его курсового (а не непрерывного) применения при БА, а также применения с профилактической целью. В связи с этим важными являются результаты нового исследования, в котором было показано, что введение Церebroлизина (внутривенные инфузии в дозе 30 мл/день 5 дней в неделю в течение 4 недель; проводился один курс лечения в год в течение 3 лет подряд) уменьшало количество пациентов с ЛКН, у которых заболевание трансформировалось в БА, по сравнению с терапией винпоцетином [168]. В это профилактическое исследование в общей сложности было включено 110 пациентов с ЛКН (по 55 в каждой группе), из них 51 были APOE\*E4+ (26 в группе с Церebroлизинoм и 25 в группе с винпоцетином). Спустя 3 года у двух пациентов (оба APOE\*E4+), получавших лечение Церebroлизинoм (3,6%), и семи пациентов (пять APOE\*E4+ и два APOE\*E4-), получавших винпоцетин (12,7%), наблюдалась трансформация заболевания в БА. Это означает, что процент APOE\*E4+ пациентов с ЛКН, у которых наблюдалась трансформация заболевания в БА, составил 7,7% в группе, получавшей Церebroлизин, и был в три раза выше (20,0%) в группе с винпоцетином. Результаты этой работы подтверждают целесообразность проведения дальнейших исследований Церebroлизина, направленных на изучение возможностей его применения с профилактической целью у пациентов с ЛКН.

## Безопасность и переносимость Церebroлизина

Ни в одном из опубликованных клинических исследований не было сообщено о достоверных побочных эффектах, связанных с приемом Церebroлизина, и независимо от вариабельности исследований и сообщений о безопасности данный препарат в общем хорошо переносился у пациентов с БА.

В плацебо-контролируемых исследованиях частота побочных эффектов, как правило, была одинаковой для Церebroлизина и плацебо, и большая часть побочных эффектов была легкой степени тяжести [56, 148, 151, 158-161]. Не было обнаружено каких-либо значимых изменений или достоверных различий между Церebroлизинoм и плацебо в отношении лабораторных параметров (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), жизненно важных показателей, данных объективного и неврологического обследования и

электрокардиографии в вышеперечисленных исследованиях. Частота побочных эффектов, связанных с лечением и наблюдаемых в более крупных исследованиях, была одинаковой в группах с Церебролизином (от 43,4 до 64%) и плацебо-группах (от 38,0 до 73%). Среди наиболее часто сообщаемых побочных эффектов было головокружение, оно наблюдалось с одинаковой частотой в группах с Церебролизином и плацебо. К другим часто наблюдаемым побочным эффектам при лечении Церебролизином и плацебо относились головная боль, повышенная потливость, тошнота, инфекции мочевыводящих путей, симптомы депрессии и лихорадка. Данные о безопасности из дозопойскового исследования свидетельствуют о том, что все дозы Церебролизина (10, 30 и 60 мл) хорошо переносились [56, 151].

В исследованиях с активным препаратом сравнения побочные эффекты наблюдались более часто в группе ривастигмина по сравнению с группой Церебролизина в ходе одного из таких небольших исследований [163], в то время как частота связанных с лечением побочных эффектов, обнаруженная в более крупном исследовании, в рамках которого сравнивали Церебролизин, донепезил и их комбинацию, была одинаковой между всеми группами [58]. В последнем исследовании наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами применения схем с Церебролизином были тревожное возбуждение, головокружение, анорексия, головная боль, бред, агрессия, гипокинезия, инсомния и инфекции мочевыводящих путей. У пациентов, которые получали схемы лечения с донепезилом, наиболее часто наблюдалась диарея, тошнота, депрессивное настроение (дистимическое расстройство) и мышечные спазмы.

В инструкции к препарату Церебролизин приведена следующая информация: редкие побочные эффекты (наблюдаются с частотой от  $> 1$  на 10 000 до  $< 1$  на 1000 пациентов): расстройства обмена веществ и питания (например, потеря аппетита), психические расстройства (например, тревожное возбуждение), зуд и (при очень быстром введении препарата) головокружение, ощущение жара и/или потоотделение; очень редкие побочные эффекты (наблюдаются с частотой  $< 1$  на 10 000 пациентов): расстройства иммунной системы (например, гиперчувствительность, аллергические или местные воспалительные реакции), эпилептические, сердечные расстройства (например, сердцебиение или аритмии, если препарат вводился слишком быстро), желудочно-кишечные расстройства (например, диспепсия, диарея, запоры) и реакции в месте введения препарата (например, покраснение или ощущение жжения).

### Указания для применения Церебролизина при болезни Альцгеймера

В соответствии с опытом, накопленным в ходе

контролируемых клинических исследований, наиболее благоприятная доза Церебролизина, которая должна быть использована у пациентов с БА, составляет 10 мл/день (до 30 мл/день в более тяжелых случаях). Рекомендуемая схема лечения при БА сводится к тому, чтобы вводить Церебролизин курсами по 20 внутривенных инфузий (5 дней в неделю в течение 4 недель) с наличием периодов без лечения между курсами. И хотя количество курсов лечения должно быть выбрано в соответствии с клиническим ответом пациента, предполагается использование минимум двух и максимум четырех курсов в год с межкурсовыми интервалами 8-20 недель. В начале терапии считается более правильным проводить два последовательных курса лечения Церебролизином в течение первых 6 месяцев, поскольку имеются данные о наличии усиливающего эффекта, если второй курс проводится спустя 8 недель после окончания первого. Одной из альтернативных схем лечения является введение 10 внутривенных инфузий Церебролизина (5 дней в неделю) во время первых 2 недель терапии (иницирующий курс), вслед за которым обычно выполняются 2-3 инфузии в неделю в течение последующих 2-4 недель. Дозы Церебролизина до 10 мл могут вводиться неразведенными с помощью внутривенной инъекции, в то время как более высокие дозы должны быть разведены в стандартных инфузионных растворах и вводиться с помощью медленных внутривенных инфузий. Необходимо ознакомиться с местными особенностями прописывания Церебролизина на предмет приготовления парентеральной дозы, мер предосторожности, противопоказаний, взаимодействий с другими препаратами и применения в специфических подгруппах пациентов. У пациентов с БА строго рекомендуется выполнять ежедневные инъекции вмес-то установки на длительное время внутривенных катетеров во всех случаях, когда это возможно. Еще одной важной деталью, которую нужно принять во внимание, является тот факт, что клинический ответ на Церебролизин обычно более заметен к концу лечебного периода или после него, а не во время тех недель, когда выполняются инфузии.

### Выводы и замечания

Результаты доклинических и клинических исследований Церебролизина подтверждают его применение у пациентов с легкими, умеренными и умеренно тяжелыми формами БА в качестве пригодной и эффективной лечебной альтернативы. Доступная фармакологическая информация указывает на то, что Церебролизин проявляет плейотропные эффекты, которые носят нейротрофоподобный характер. Молекулярный механизм действия Церебролизина не до конца понятен, однако PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  путь внутриклеточной сигнализации может быть ответ-

ственен за большинство из его нейропротективных и нейровосстановительных эффектов. В экспериментальных условиях Церebroлизин проявлял позитивные эффекты в отношении большинства наиболее значимых процессов, вовлеченных в БА: повышенная продукция амилоида и tau-белка, нейровоспаление, оксидативное и эксайтотоксическое повреждение, холинергическая передача в мозге и метаболизм глюкозы, нейропластичность и потеря синапсов, выживаемость нейронов и апоптоз, нейрогенез и когнитивные функции. В клинических исследованиях была также подтверждена эффективность Церebroлизина при БА: наблюдалось сопоставимое улучшение в общеклиническом функционировании и когнитивной сфере, улучшение поведения при приеме высоких доз, минимальное влияние на повседневную активность. Результаты клинических исследований БА, выполненных на сегодняшний день, свидетельствуют о том, что Церebroлизин настолько же эффективен, как ингибиторы ацетилхолинэстеразы при использовании в виде монотерапии, и является многообещающим кандидатом для использования в составе комбинированной терапии у пациентов с БА.

Несмотря на наличие большого количества информации относительно применения Церebroлизина при БА, все еще имеется ряд вопросов, на которые нужно ответить в будущем. Необходимо проведение дальнейших экспериментальных исследований, чтобы установить специфические молекулярные механизмы, вовлеченные в плейотропные эффекты Церebroлизина, и особенно в его влиянии на нейровоспаление, а также идентифицировать возможные взаимодействия Церebroлизина с нейротрофическими факторами и рецепторами в головном мозге. Одним из недостатков является дефицит длительных клинических исследований Церebroлизина у пациентов с БА. Интерес представляют также дальнейшие исследования эффектов Церebroлизина на трофические факторы и некоторые нейropsychические симптомы, например апатию, у пациентов с БА для того, чтобы оценить их влияние на терапевтический ответ к Церebroлизину.

## Литература

1. Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // *Neurology* 2000, 54(11, Suppl.5): S4-9.

2. Prince M., Jackson J. Alzheimer's Disease International // World Alzheimer Report, 2009.
3. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement* 2010, 6(2): 158-94.
4. Jellinger K.A. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly – an update // *J. Alzheimers Dis.* 2006, 9(3, Suppl.): 61-70.
5. Bertram L. Alzheimer's disease genetics current status and future perspectives // *Int. Rev. Neurobiol.* 2009, 84: 167-84.
6. Bertram L., Tanzi R.E. Alzheimer disease: New light on an old CLU // *Nat. Rev. Neurol.* 2010, 6(1): 11-3.
7. Hollingworth P., Harold D., Sims R. et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease // *Nat. Genet.* 2011, 43(5): 429-35.
8. Naj A.C., Jun G., Beecham G.W. et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease // *Nat. Genet* 2010, 43(5): 436-41.
9. Vargas T., Martinez-Garcia A., Antequera D. et al. IGF-I gene variability is associated with an increased risk for AD // *Neurobiol. Aging* 2011, 32(3): 556 e3-11.
10. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science* 2002, 297(5580): 353-6.
11. Crews L., Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease // *Hum. Mol. Genet.* 2010, 19(R1): R12-20.
12. Palop J.J., Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks // *Nat. Neurosci.* 2010, 13(7): 812-8.
13. Ittner L.M., Gotz J. Amyloid-beta and tau – a toxic pas de deux in Alzheimer's disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011, 12(2): 65-72.
14. Nelson P.T., Braak H., Markesbery W.R. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009, 68(1): 1-14.
15. Iqbal K., Liu F., Gong C.X., Alonso Adel C., Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration // *Acta Neuropathol.* 2009, 118(1): 53-69.
16. McGeer E.G., McGeer P.L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy // *J. Alzheimer's Dis.* 2010, 19(1): 355-61.
17. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? // *Nat. Med.* 2006, 12(9): 1005-15.
18. Álvarez À., Cacabelos R., Sanpedro C., Garcia-Fantini M., Aleixandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease // *Neurobiol. Aging.* 2007, 28(4): 533-6.
19. Swardfager W., Lanctot K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease // *Biol. Psychiatry.* 2010, 68(10): 930-41.
20. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J. et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease — is this type 3 diabetes? // *J. Alzheimer's Dis.* 2005, 7(1): 63-80.

*Полный перечень литературы находится в редакции*

*Статья представлена ЕВЕР Нейро Фарма Гмбх*