

**28-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с применением церебролизина у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней тяжести**

E. Ruether<sup>3</sup>, R. Husmann<sup>b</sup>, E. Kinzler<sup>0</sup>, E. Diabl<sup>d</sup>, D. Klingler<sup>d</sup>, J. Spatt<sup>e</sup>, R. Ritter<sup>f</sup>, R. Schmidt<sup>g</sup>, Z. Taneri<sup>h</sup>, W. Winterer<sup>i</sup>, D. Koper<sup>j</sup>, S. Kasper<sup>j</sup>, M. Rainer<sup>k</sup> and H. Moessle<sup>H</sup>

<sup>a</sup>Goettingen University Clinic for Psychiatry, Goettingen, Германия, <sup>b</sup>St John's Protestant Hospital, Bielefeld, Германия, <sup>c</sup>Private Clinic, Duesseldorf, Германия, <sup>d</sup>Linz General Hospital, Neurology Department, Linz, Австрия, <sup>e</sup>Rosenhuegel Neurological Hospital, Vienna, Австрия, <sup>f</sup>Private Ambulance, Freiburg, Германия, <sup>g</sup>University Hospital for Neurology, Graz, Австрия, <sup>h</sup>Private Ambulance, Duisburg, Германия, <sup>i</sup>EBEWE Pharmaceuticals Ltd, Unterach, Австрия, <sup>j</sup>Vienna General Hospital, University Clinic for Psychiatry, Vienna, Австрия и <sup>k</sup>Hospital SMZ-Ost, Psychiatry Department, Vienna, Австрия

Перепуска: E. Ruether, University Clinic for Psychiatry, Georg-August-University, Von-Siebold-Strasse 5, D-37075 Goettingen, Germany  
Тел.: +49 551 396 600; факс: +49 551 392 798

Получено 21 сентября 2000 г.; принято к печати 5 апреля 2001 г.

Церебролизин представляет собой вещество с нейротрофической активностью и установленной в ранее проведенных исследованиях эффективностью при болезни Альцгеймера (БА). В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном исследовании изучались эффективность и безопасность многократного введения церебролизина. Было включено 149 пациентов (76 в группу церебролизина; 73 в группу плацебо). Пациенты получали в/в инфузии церебролизина в дозе 30 мл или плацебо в течение 5 дней в неделю в течение 4 недель. Это лечение повторяли через 2 месяца. Эффекты на когнитивную способность и общее клиническое впечатление изучались через 4, 12 и 16 недель от начала инфузий по шкале общего клинического впечатления (CGI) и когнитивного подраздела шкалы оценки болезни Альцгеймера – ADAS-cog. Все обследование, включая контрольный визит в 28 недель, выполняли в условиях двойного слепого дизайна. Через 16 недель уровень ответа в группе церебролизина по шкале CGI составил 63,5 % в сравнении с 41,4 % в группе плацебо (P <0,004). По шкале ADAS-cog различия эффективности составило 3,2 балла в пользу церебролизина (P <0,0001). Следует отметить, что улучшение у пациентов группы церебролизина поддерживалось до 28 недель, т. е. в течение 3 месяцев после окончания лечения. Нежелательные явления были отмечены у 43 % пациентов в группе церебролизина и у 38 % пациентов в группе плацебо. Лечение церебролизином хорошо переносилось пациентами и сопровождалось значительным улучшением когнитивной способности и баллов по шкале общего клинического впечатления. Стойкий положительный эффект сохранялся через 3 месяца после отмены препарата. Int Clin Psychopharmacol 16:253-263 © 2001 Lippincott Williams & Wilkins

**Ключевые слова:** ADAS-cog, Болезнь Альцгеймера, церебролизин, общее клиническое впечатление, нейродегенерация, нейротрофические факторы

## **ВВЕДЕНИЕ**

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из самых распространенных заболеваний среди пожилых пациентов. Наиболее важным фактором риска БА является старение. Распространенность БА возрастает с 3 % в возрастной группе 65 – 75 лет до 15 % у людей старше 85 лет. Отсрочивание начала заболевания на 5 лет позволило бы снизить заболеваемость в пределах одного поколения на 50 % (Khachaturian, 1992).

Основным терапевтическим подходом при БА является замещение холинергического нейромедиатора, что послужило поводом к разработке ингибиторов холинэстеразы. Тем не менее, эффективность этих препаратов в лучшем случае оказалась невысокой, и их действие характеризуется только клиническим улучшением (Gauthier, 1999). В связи с этим, в настоящее время активно разрабатываются стратегии стабилизации течения болезни, позволяющие отсрочить ее прогрессирование. Изучается несколько направлений, включая антиоксиданты, противовоспалительные и нейротрофические средства (Gray и Gauthier, 1999).

Из последних рассматривается фактор роста нейронов (NGF), поскольку этот белок играет важную роль в выживаемости холинергических нейронов. Этот белок предупреждает дегенерацию холинергических нейронов после поражения септогиппокампального пути или базальных ядер передней части головного мозга (Hagg *et al.*, 1989; Stromberg *et al.*, 1990; Koliatsos *et al.*, 1991), и препятствует связанным с поражением когнитивным нарушениям у крыс (Pallage *et al.*, 1986; Calamandrei *et al.*, 1991; Fischer *et al.*, 1991; Frick *et al.*, 1997). В исследованиях у пациентов (Tuszynski и Gage, 1991; Beck и Nefti, 1993) было выявлено ограничение, связанное с невозможностью проникновения NGF через гематоэнцефалический барьер. Первое клиническое исследование с введением NGF в желудочки головного мозга при БА (Seiger *et al.*,

1993), тем не менее, не дало четких результатов, что вероятно было связано с инвазивностью примененного метода.

Лекарственный препарат церебролизин представляет собой пептидный биотехнологический препарат, получаемый стандартизованным протеолитическим расщеплением очищенных белков головного мозга свиньи. Препарат примерно на 25 % состоит из биологически активных низкомолекулярных пептидов и аминокислот. В одном миллилитре церебролизина содержится 9 мг пептидов, а постоянство качественного и количественного состава гарантируется жесткими процедурами контроля качества, включающими анализ аминокислотного состава и картирование пептидов методом ВЭЖХ.

Satou *et al.* (1993, 1994) сообщили, что церебролизин обладает нейротрофической активностью в отношении ганглиев задних корешков спинного мозга, сходной с таковой у NGF. Контрольные эксперименты с применением антител к NGF показали, что активность церебролизина не снижается, указывая на то, что активные компоненты церебролизина отличаются от эндогенного NGF. В модели с пресечением *fimbria fornix* церебролизин предупреждал дегенерацию холинергических нейронов медиальной перегородки. Защита достигалась после периферической инъекции, указывая на то, что небольшие молекулы способны проникать через гематоэнцефалический барьер в фармакодинамически значимых количествах (Akai *et al.*, 1992). Сравнение внутривенного и внутримышечного введения препарата подтвердило это предположение (Gschanes *et al.*, 1997). Лечение церебролизинем также смягчало вызванный пресечением *fimbria fornix* когнитивный дефицит у крыс при выполнении заданий по пространственному ориентированию. Периферический путь введения был эффективнее, чем введение NGF в желудочки головного мозга и, в отличие от NGF, церебролизин улучшал не только поиск выхода из лабиринта по памяти, но также усвоение новой информации (Francis-Turner *et al.*, 1996; Valouskova и Francis-Turner, 1998). Более того, у мышей с заблокированным аполипопротеином (ApoE) с признаками ранней нейрональной дегенерации, церебролизин уменьшал выраженность когнитивных расстройств (Masliah *et al.*, 1999). Лечение в течение 4 недель вызывало повышение синаптической плотности и сопровождалось морфологическими эффектами, указывающими на нормализацию цитоархитектоники нейронов по сравнению с изменениями у мышей с блоком ApoE в составе контрольной группы. Также достигалось значительное улучшение обучения пространственному ориентированию и памяти через 4 недели лечения 24-месячных крыс (Gschanes и Windisch, 1998), что сопровождалось значительным увеличением синаптической плотности в гиппокампальной формации и в энторинальной области коры (Reinprecht *et al.*, 1999).

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании по изучению эффектов 4-недельного лечения церебролизинем в дозе 30 мл у 120 пациентов с легкой и умеренно-тяжелой формами БА сообщено о значительном улучшении когнитивной способности, глобального функционирования и повседневной активности (Ruether *et al.*, 1994). Через 6 месяцев после прекращения лечения это улучшение сохранялось как минимум частично (Ruether *et al.*, 2000). Panisset *et al.* (2000) сообщили результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования у 192 пациентов с БА. Значительное улучшение общего клинического впечатления (шкала CIBIC+) отмечалось у получавших церебролизин пациентов, и зарегистрирована тенденция к улучшению повседневной активности. Следует отметить, что эти эффекты сохранялись через 2 месяца после окончания активного лечения, указывая на стабилизирующий эффект церебролизина.

Это клиническое исследование было разработано для подтверждения и расширения данных по эффективности и безопасности, установленных в ранее проведенных исследованиях. Протокол применения препарата, включавший период активного лечения продолжительностью 4 недели с однократной в сутки непродолжительной инфузией 30 мл церебролизина или плацебо 5 раз в неделю был заимствован из предшествующих исследований. После интервала без терапии длительностью 8 недель, этот режим введения препарата повторяли; в результате каждый пациент в общей сложности получал 40 инфузий церебролизина или плацебо. После окончания активного лечения на визите 16 недели, на основании первичных параметров выполнялся подтверждающий анализ. Визит на 28 неделе проводили с целью изучения потенциального стабилизирующего эффекта церебролизина.

## **МЕТОДЫ**

### **Дизайн исследования**

Это было 7-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование, выполненное в 9 исследовательских центрах, больницах и амбулаторных учреждениях Германии и Австрии с включением 149 пациентов, которые были распределены на две группы: церебролизин в дозе 30 мл ( $n=76$ ) и плацебо ( $n=73$ ). В течение 14 дней на исходном визите проводился скрининг пациентов, в ходе которого подходящие для участия в исследовании пациенты проходили рандомизацию. В последующем пациенты получали в/в инфузии церебролизина или плацебо в течение 5 дней в неделю на протяжении 4 недели. Этот режим лечения повторяли через 2 месяца. Визит на 4 неделе планировался через 4 недели после исходного – в течение 8 дней после окончания первого цикла лечения. Визит на 12 неделе был запланирован через 12 недель от исходного, визит на 16 неделе – через 16 недель от исходного, в течение 8 дней после завершения второго цикла лечения. Контрольное исследование (28 неделя) было запланировано через 28 недель после исходного – через 3 месяца после окончания

активного лечения. Исследование было проведено в рамках двойного слепого дизайна вплоть до визита на 28 неделе, и таким образом, текущие рекомендации по 6-месячной продолжительности двойного слепого периода исследования были соблюдены.

### **Популяция пациентов**

Проводилось интервьюирование, оценка психического статуса, физикальное и неврологическое обследование, нейровизуализация и определенный набор лабораторных тестов. Мужчины и женщины в возрасте 50 – 85 лет отбирались в амбулаторных условиях, и признавались пригодными для участия в исследовании, если имели диагноз вероятной БА в соответствии с критериями NINCDS–ADRDA (McKhann et al, 1984) и ИКД-10. Требовалось, чтобы балл при минимальной оценке психического статуса (MMSE) (Folstein et al, 1975) был от 14 до 24 (включая оба значения), а балл по модифицированной шкале ишемии (Rosen et al, 1980) – менее 5. Критерии исключения были разработаны таким образом, чтобы гарантировать наличие у пациентов деменции, вызванной БА. Пациенты с выраженной депрессией, биполярным расстройством, шизофренией и шизоаффективными расстройствами, транзиторным органическим психотическим расстройством, а также зависимостью от психотропных веществ исключались. Для исключения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, гидроцефалией или объемным внутричерепным образованием, требовалось наличие результатов рентгеновской или магнитно-резонансной томографии давностью не более 12 месяцев. Для исключения пациентов с деменцией, не связанной с болезнью Альцгеймера, определялись концентрации гормонов щитовидной железы, и проводился серологический тест на сифилис. Исключали пациентов с анамнезом черепно-мозговой травмы, других неврологических заболеваний и с полинейропатией. Также исключались пациенты с существенной соматической патологией (неконтролируемая артериальная гипертензия или артериальная гипотензия, тахикардия, брадикардия, анамнез злокачественного новообразования, недостаточно контролируемый сахарный диабет, анамнез сердечной недостаточности, остановки сердца, мерцательной аритмии, недавно перенесенного инфаркта миокарда, значимой патологии легких). Было запрещено параллельное применение психотропных веществ (противоэпилептических, антихолинергических средств, антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы, нейролептиков, препаратов, улучшающих когнитивные функции, бензодиазепимов продолжительного действия), ноотропных средств, препаратов, оказывающих сосудорасширяющее действие на кровеносные сосуды головного мозга, и любых исследуемых препаратов в течение 30 дней до обследования на исходном уровне. Допускался сопутствующий прием кардиопрепаратов, гипотензивных, противовоспалительных средств, антацидов, а также лечение других метаболических нарушений, если эти препараты применялись в стабильных дозах как минимум в течение 30 дней перед началом исследования. Для низкоуровневой седации и индукции сна допускалось применение нейролептиков в низких дозах, бензодиазепимов короткого действия и антидепрессантов.

Исследование было проведено в соответствии с рекомендациями ICH-GCP и при наличии одобрения на проведение исследования со стороны этического комитета по каждому исследовательскому центру. От пациента, лица, осуществляющего уход за пациентом или от законного представителя пациента, получали письменное информированное согласие.

### **Режим лечения и распределение пациентов**

Готовый к применению исследуемый препарат поставлялся в исследовательские центры компанией EBEWE Pharmaceuticals Ltd (Unterach, Австрия). Активный препарат содержал 30 мл церебролизина, смешанного с 70 мл изотонического раствора. Плацебо состояло из 100 мл изотонического раствора. Как активный препарат, так и плацебо были упакованы во флаконы для инфузий коричневого цвета, и по внешнему виду были неразличимы. Исследуемый препарат вводился путем капельной в/в инфузии на протяжении 20 минут; инфузии назначались пять дней подряд в неделю в течение 4 недель. После свободного от лечения интервала времени 8 недель описанный режим введения препарата повторяли, совершив каждому пациенту в общей сложности 40 инфузий. Перемежающийся режим дозирования был выбран на основании результатов ранних исследований, в которых была показана отчетливая польза после 1 месяца лечения, и эти эффекты сохранялись после прекращения лечения, по крайней мере частично. Поскольку продолжительные в/в вливания не представляются возможными, был выбран режим с перемежающимся дозированием.

Пациенты, соответствовавшие всем критериям включения, были распределены в группы лечения в отношении 1:1 согласно коду рандомизации, сгенерированному компьютерной программой (IFNS Ltd, Koeln, Germany). Рандомизация выполнена в блоки по 6 пациентов, разделенные в соответствии с исследовательскими центрами. Исследователи и весь прочий персонал, занятый в исследовании, не имели информации о распределении кодов рандомизации до завершения статистического анализа.

### **Показатели эффективности**

Эффективность церебролизина оценивалась на основании когнитивной производительности и общей клинической оценки. В качестве первичных показателей эффективности брались оценка по шкале болезни Альцгеймера – когнитивный домен (ADAS-cog) (Rosen et al, 1984) и оценка по шкале общего клинического впечатления (CGI) (Guy, 1976; CIPS, 1986). CGI представляет собой семиточечную порядковую шкалу, и в

нашей версии возможно указание баллов от 1 до 8, при этом значение балла 5 отражает отсутствие изменений по сравнению с исходным уровнем, значения 4, 3, 2 – улучшение общего клинического впечатления, 6, 7 и 8 – ухудшение относительно исходного уровня. Значение балла 1 применялось, если оценка пациента не могла быть выполнена. Показатели вторичного исхода включали короткий синдромальный тест (SKT) (Erzigkeit, 1989), шкалу оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADR-S) (Montgomery, 1979), подраздел повседневной активности Нюрнбергской возрастной шкалы (NAI) (Oswald, 1980) и поведенческие подразделы шкал ADAS, ADAS-noncog (Rosen et al, 1984).

Результаты оценки первичного исхода через 16 недель применялись для первичного анализа. Результаты ADAS-cog+ и CGI анализировались на основании среднего балла изменения по сравнению с исходным уровнем, а также соответствующим уровнем пациентов с терапевтическим ответом. В отношении шкалы ADAS-cog+, пациенты с терапевтическим ответом определялись как имевшие улучшение более 4 баллов относительно исходного уровня. К пациентам с терапевтическим ответом по шкале CGI относят тех, кто имеет баллы меньше 5 (2, 3 или 4) – это указывает на улучшение общего клинического впечатления относительно исходного уровня. Пациенты без изменений (5 баллов) или даже с ухудшением (6, 7 или 8 баллов) рассматривались как пациенты без терапевтического ответа. При вторичном анализе оценивалось изменение баллов вторичных параметров эффективности через 4, 12, 16 и 28 недель относительно исходного уровня, а анализ первичных показателей проводили через 4, 12 и 28 недель.

### **Оценка безопасности**

Для оценки безопасности применения церебролизина регистрировались нежелательные явления (НЯ), возникшие в ходе терапии, изменения лабораторных показателей, а также изменения показателей жизненно важных функций и результаты физикального и неврологического обследования пациентов. НЯ ранжировались исследователями как легкие, умеренные и тяжелые. Взаимосвязь с исследуемым препаратом устанавливалась в соответствии со следующими категориями: отсутствует, маловероятная, возможная, вероятная или определенная. Эти уровни причинной связи определены при сохранении маскировки информации.

### **Статистический анализ**

Целевой размер выборки для этого исследования составил 144 рандомизированных пациента, и был выбран на основании результатов оценки по шкале CGI в предыдущих исследованиях. Анализ эффективности в этом исследовании был выполнен в двух популяциях пациентов: анализ в зависимости от назначенного лечения (ITT) и анализ в соответствии с протоколом (PP). Анализ ITT включал всех рандомизированных пациентов, получивших как минимум одну дозу исследуемого препарата, у которых была проведена оценка эффективности на исходном уровне и как минимум один раз в последующие точки оценки в ходе исследования. В случае пропуска данных применялась процедура переноса данных последнего наблюдения. PP-анализ определялся как все пациенты, рандомизированные, отвечающие критериям включения и получившие как минимум 80 % инфузий (16) в ходе каждого курса лечения. Кроме того, в популяции пациентов с баллом MMSE на исходном уровне ниже 20, выполнялся подгрупповой анализ.

Сопоставимость двух групп в отношении демографических и фоновых характеристик оценивалась методами описательной статистики и соответствующими параметрическими и непараметрическими статистическими методами.

Показатели эффективности анализировались с использованием методов одностороннего статистического анализа. Значение  $P < 0,025$  было принято как статистически значимое. Сравнения между группами лечения в отношении первичных параметров ADAS-cog и баллов CGI проводились в рамках подтверждающего статистического подхода с применением критерия Уилкоксона для независимых выборок. Групповые различия соответствующих уровней пациентов с терапевтическим ответом анализировались с применением точного критерия Фишера. При поисковом анализе вторичных переменных (ADAS-noncog, MADR-S, NAI, SKT) с целью сравнения общих баллов изменения по сравнению с исходным уровнем для независимых выборок применялся критерий Уилкоксона, а для сравнения уровней пациентов с терапевтическим ответом между группами лечения – точный критерий Фишера. Поисковый анализ различий между исследовательскими центрами выполнялся при помощи критерия Kruskal-Wallis, но статистически значимых различий выявлено не было.

Анализ безопасности выполнялся путем сравнения групп лечения по частоте НЯ, отклонениям лабораторных показателей и результатов неврологического и физикального обследования. Также оценивались относительно исходного уровня и сравнивались между двумя группами лечения изменения показателей жизненно важных функций, результатов лабораторных тестов и массы. НЯ кодировались в соответствии с терминологией нежелательных явлений ВОЗ. Для каждой группы были составлены сводные таблицы, отражающие НЯ по системам организма и терминам предпочтительного употребления.

Все варианты статистического анализа были выполнены с использованием компьютерных программ SAS (SAS institute Inc., Cary, шт. Северная Каролина, США) и SPSS (SPSS, Чикаго, шт. Иллинойс, США). Каких-либо поправок на множественные сравнения не применялось, так как для заявления о положительном исходе исследования требовалось значительное улучшение по обоим первичным параметрам.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Распределение пациентов**

149 пациентов были рандомизированы в две группы: 76 пациентов в группу церебролизина и 73 пациента в группу плацебо. Из этого числа 76 пациентов в группе церебролизина и 71 пациент в группе плацебо получали исследуемый препарат, и, соответственно, 70 и 66 пациентов завершили исследование. Причины исключения из исследования представлены на Рисунке 1. В общей сложности в популяцию ИТТ было включено 144 пациента (74 из группы церебролизина и 70 из группы плацебо). Пациенты исключались из анализа, если они не получали никакого лечения ( $n=2$ ) или по ним отсутствовали данные после исходного уровня ( $n=3$ ). Набор данных РР включал 137 пациентов (71 из группы церебролизина и 66 из группы плацебо).

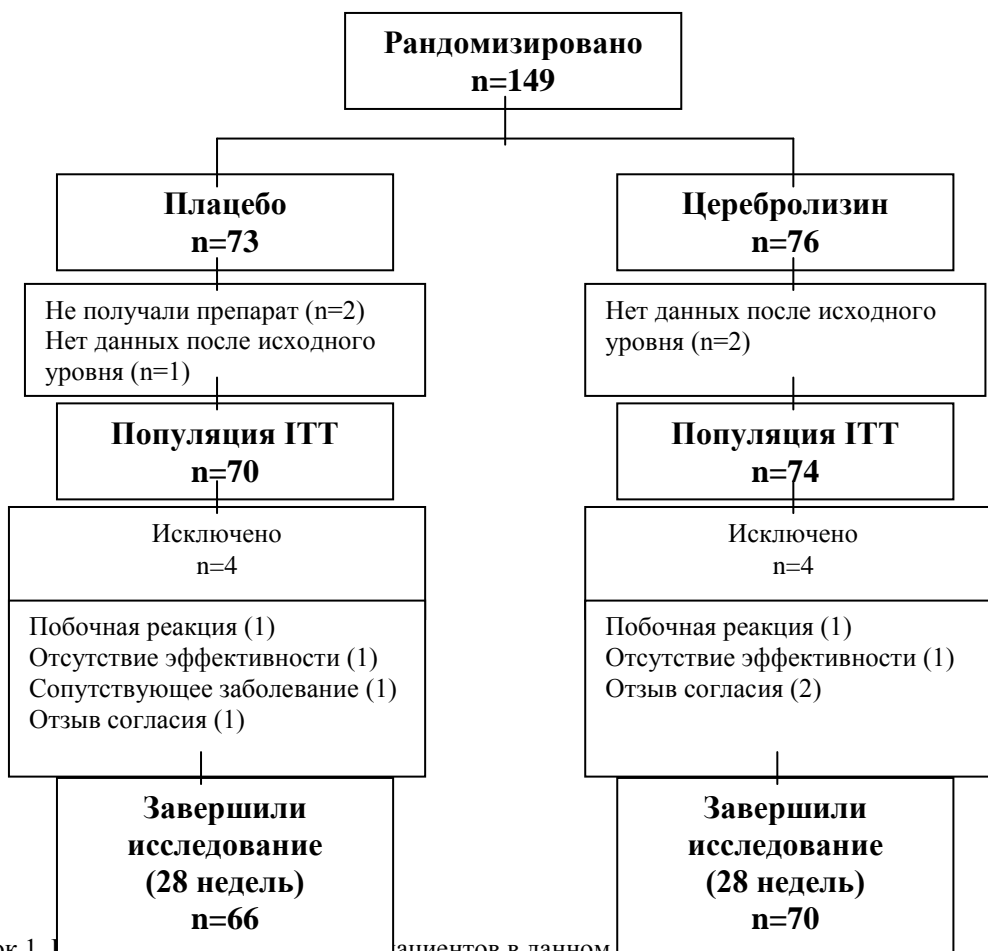


Рисунок 1. Пациенты в данном исследовании

### Демографические данные и характеристики заболевания на исходном уровне

Демографические и клинические характеристики пациентов на исходном уровне представлены в Таблице 1. Значимых различий между группами на исходном уровне не наблюдалось. Процент мужчин в группе церебролизина был ниже, но различие между обеими группами в половом составе не было статистически значимым ( $P=0,1283$ ).

Применение параллельного лечения было равномерно распределено между этими двумя группами. Наиболее часто применявшимися препаратами были противовоспалительные средства (группа церебролизина 44,6 % в сравнении с плацебо 47,1 %), кардиотерапевтические средства (27 % в сравнении с 31,4 %), диуретики (18,9 % в сравнении с 18,6 %), нутриенты с минералами (20,3 % в сравнении с 10 %) и блокаторы кальциевых каналов (18,9 % в сравнении с 11,4 %). У 9 пациентов (12,2 %) в группе церебролизина в сравнении с 10 пациентами (14,3 %) в группе плацебо сообщалось о параллельном применении психотропных веществ (бензодиазепимы, нейролептики в низких дозах и антидепрессанты в низких дозах). Очевидных различий между этими двумя группами в отношении типа проводимого сопутствующего лечения, равно как и частоты приема сопутствующих препаратов, идентифицировано не было.

Тяжесть заболевания в начале исследования и стадия общего ухудшения (GDS) между этими двумя группами были сопоставимы. Также баллы исходного уровня когнитивных показателей – MMSE (группа церебролизина 17,0; группа плацебо 17,5) и ADAS-cog (группа церебролизина 32,0; группа плацебо 30,2), не имели статистически значимых различий, и соответствовали популяции с легкой и средней тяжестью БА.

### Эффективность

В Таблице 2 обобщена описательная статистика для первичных и отдельных вторичных показателей эффективности в популяции ITT. Представлены средние изменения по сравнению с исходным уровнем, стандартная ошибка средней, 95 % доверительный интервал (ДИ) и точные значения вероятности.

У пациентов, получавших церебролизин, в первичную конечную точку исследования (16 недель) – после окончания активного лечения – было установлено значительное преимущество в отношении общего клинического впечатления (CGI) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Среднее различие в лечении составило 0,42 балла по шкале CGI ( $P=0,004$ ) в пользу церебролизина. Анализ по пациентам с терапевтическим ответом (балл CGI менее 5) показал, что у получавших церебролизин пациентов ответ на лечение наблюдался в 63,5 % случаев по сравнению с 41,4 % случаев в группе плацебо ( $P=0,006$ ). Эти результаты были подтверждены при работе с набором данных РР, при этом среднее различие в лечении (в

пользу церебролизина) составило 0,47 балла (P=0,023), а уровень пациентов с терапевтическим ответом соответствовал 64,8 % для группы церебролизина и 40,9 % для группы плацебо (P=0,004).

Таблица 1. Отдельные демографические характеристики и сведения по заболеванию на исходном уровне

	Лечение	
	Церебролизин (n=74)	Плацебо (n=70)
Возраст (лет) <sup>3</sup>	72,5±0,92	73,5±0,91
Пол (%)		
Мужчины	26 (35,1)	34 (48,6)
Женщины	48 (64,9)	36 (51,4)
GDS (%)		
Стадия 2	2 (2,7)	5(7,1)
Стадия 3	14 (18,9)	12 (17,1)
Стадия 4	29 (39,2)	26 (37,1)
Стадия 5	25 (33,8)	22 (31,4)
Стадия 6	4 (5,4)	4 (5,7)
CGI – Тяжесть заболевания <sup>a</sup>	5,24±0,07	5,16±0,07
HIS <sup>3</sup>	3,0±0,17	3,2±0,16
MMSE <sup>3</sup>	17,0±0,45	17,5±0,53
ADAS-cog <sup>3</sup>	32,0±1,44	30,2±1,57

Таблица 2. Изменения относительно исходного уровня первичных и отдельных вторичных показателей эффективности (ITT-анализ)

	CGI		ADAS-cog	
	Церебролизин (n=74)	Плацебо (n=70)	Церебролизин (n=74)	Плацебо (n=70)
Конечная точка: 16 недель				
Средние изменения по сравнению с исходным уровнем	4,18±0,11	4,60±0,11	-2,1±0,69	1,1±0,59
Различие препарат – плацебо	-0,42		-3,2	
95 % доверительный интервал	-0,12/-0,72		-1,42/-4,98	
P (церебролизин в сравнении с плацебо)	0,004		0,001	
Среднее изменение через 4 недели	4,47±0,08 †	4,70 ±0,10	-2,4±0,49**	-0,4±0,56
Среднее изменение через 28 недель	4,81 ±0,12	4,86±0,12	0,0±0,65*	1,6±0,59
Конечная точка: 16 недель				
Средние изменения по сравнению с исходным уровнем				
Средние изменения по сравнению с исходным уровнем	-0,5±0,29	0,0±0,21	-1,2±0,45	-0,2±0,29
Различие препарат – плацебо	-0,5		-1,0	
95 % доверительный интервал	-1,2/0,2		-2,05/0,05	
P (церебролизин в сравнении с плацебо)	0,071 †		0,003	
Среднее изменение через 4 недели	-0,3±0,25	-0,3±0,19	-1,3±0,24**	-0,3±0,25
Среднее изменение через 28 недель	0,0±0,32 †	0,4±0,30	-0,1±0,38*	0,9±0,37

Значения представлены как средние±COIII; При рассмотрении CGI, более низкие баллы указывают на улучшение. Для шкал ADAS-cog, NAI и ADAS-noncog отрицательные изменения балла указывают на улучшение. † P<0,1; \*P<0,025; \*\*P<0,01.

В отметку 28 недель, в соответствии с результатами анализа данных по пациентам с терапевтическим ответом, баллы CGI у пациентов, получавших лечение церебролизином, оставались более высокими, чем баллы по данной шкале у пациентов в группе плацебо. В этот визит у 45,9 % получавших церебролизин пациентов отмечалось улучшение балла CGI относительно исходного уровня, в то время как у пациентов, получавших плацебо, это значение составило только 28,6 % (P=0,024). Эти данные показывают, что полезное действие церебролизина сохранялось как минимум частично на протяжении до 3 месяцев после отмены препарата.

Сопоставимые результаты наблюдались в когнитивном домене – втором первичном показателе этого исследования. В отношении шкалы ADAS-cog, значительный терапевтический эффект церебролизина наблюдался через 16 недель: у 47,3 % пациентов в группе церебролизина по сравнению с 15,7 % в группе плацебо имели улучшение на 4 и более баллов относительно исходного уровня (P <0,001). У пациентов,

лечение которых проводилось церебролизином, среднее улучшение относительно исходного уровня составило -2,1 балла по шкале ADAS-cog, в то время как у пациентов в составе группы плацебо отмечено ухудшение на 1,1 балла; таким образом, различие в лечении соответствовало -3,2 балла (ДИ -1,42/-4,98;  $P < 0,001$ ) в пользу церебролизина. Эти результаты были подтверждены в популяции PP (различия между группами -3,2 балла; ДИ -1,34/-5,06;  $P < 0,001$ ).

Изменения баллов по шкале ADAS-cog во времени представлены на Рисунке 2. В группе церебролизина выявлена существенная польза после первого цикла лечения – улучшение по шкале ADAS-cog было равно -2,4 балла. В группе плацебо также отмечалось небольшое улучшение на визите 4 недели (-0,4 балла), но вслед за улучшением у пациентов данной группы в последующем происходило ухудшение, в то время как в группе церебролизина имел место стойкий терапевтический эффект до визита на 16 неделе – после второго цикла лечения. В последующем, у пациентов в группе церебролизина польза от лечения также начинала уменьшаться. Тем не менее, и это стоит отметить, на визите 28 недели статистически значимое различие между группами в пользу церебролизина сохранялось ( $P=0,016$ ). У пациентов, получавших плацебо, к этому времени отмечалось ухудшение на 1,6 балла по шкале ADAS-cog, а у пациентов, получавших церебролизин, исходный уровень когнитивной деятельности удерживался на прежней позиции. В высокой степени сходные результаты наблюдались в PP-популяции, при этом также отмечалось различие в лечении в -1,5 балла в пользу церебролизина ( $P=0,024$ ).

Улучшение когнитивной функции тесно коррелировало с улучшением общего клинического балла. Через 16 недель, у 27 из 47 получавших церебролизин пациентов (57,4 %), у которых выявлен ответ по шкале CGI, также отмечено улучшение на более чем 4 балла по шкале ADAS-cog. Эта фракция оказалась намного ниже в группе плацебо – у 27,5 % пациентов с ответом по шкале CGI также имелось соответствие критериям ответа по шкале ADAS-cog. Комбинированный процент пациентов с терапевтическим ответом в 16 и 28 недель также был значительно выше в группе церебролизина (Рисунок 3).

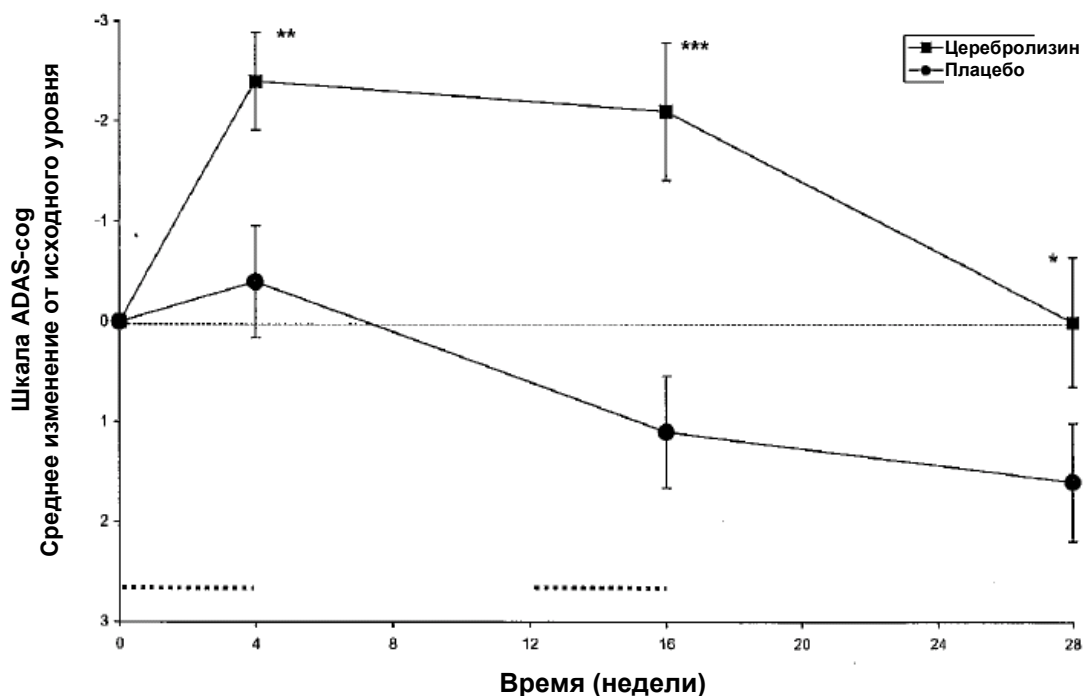


Рисунок 2. Динамика балла ADAS-cog+ во времени: средние изменения по сравнению с исходным уровнем ( $\pm$ стандартная ошибка средней) у пациентов, получавших церебролизин и плацебо. ITT-анализ:  $n=74$  для группы церебролизина и  $n=70$  для плацебо. Отрицательные различия баллов указывают на улучшение. \* $P < 0,025$ , \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$ . Пунктирные линии указывают на распределение инфузий по времени.



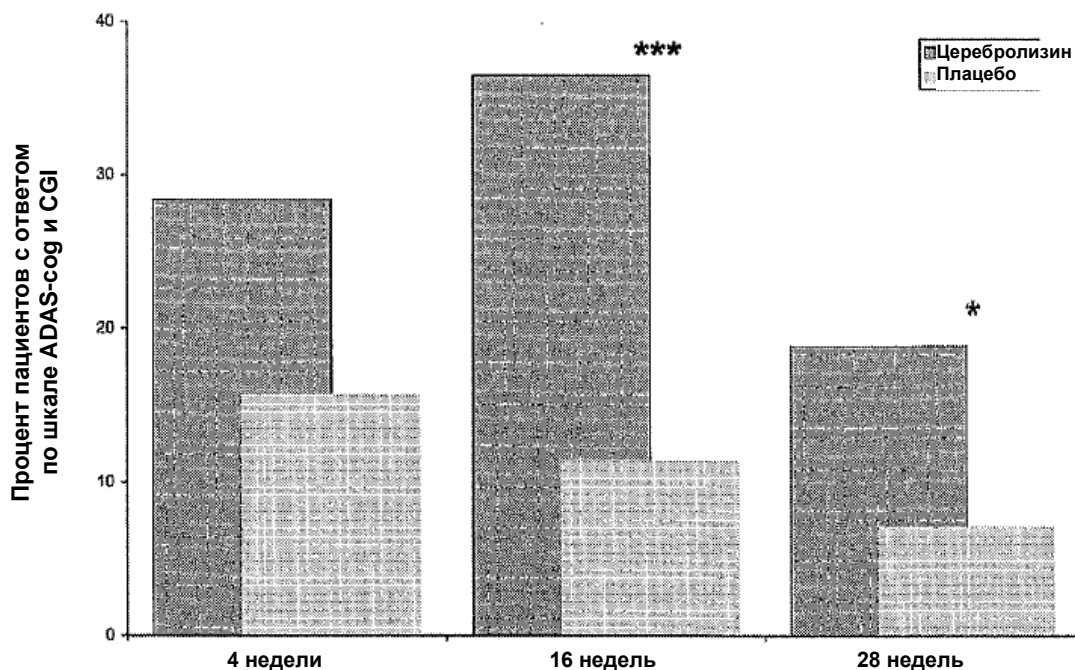


Рисунок 3. Анализ данных по пациентам с терапевтическим ответом. Процент пациентов с ответом на лечение в обоих первичных показателях исхода – по шкале CGI (<5 баллов) и шкале ADAS-cog (улучшение относительно исходного уровня >4 баллов). ИТТ-анализ: n=74 для церебролизина и n=70 для плацебо. \*P<0,025, \*\*\*P<0,001.

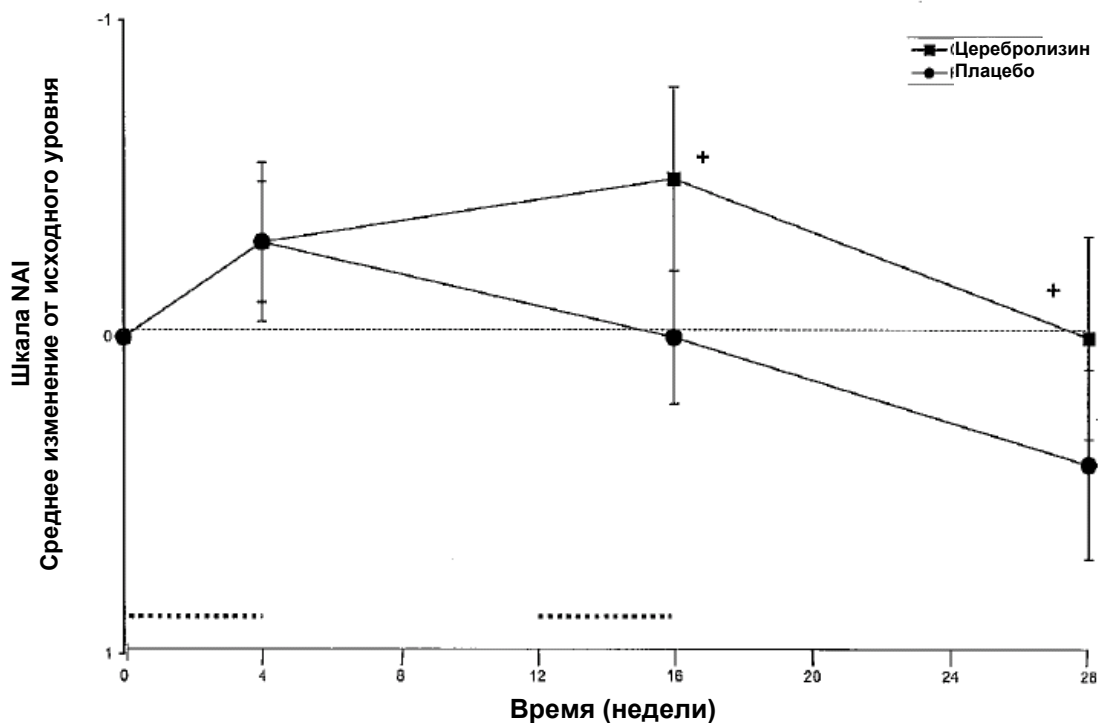


Рисунок 4. Нарушение повседневной активности (балл NAI): средние изменения по сравнению с исходным уровнем ( $\pm$ стандартная ошибка средней) у пациентов, получавших церебролизин и плацебо. ИТТ-анализ: n=74 для церебролизина и n=70 для плацебо. Отрицательные различия баллов указывают на улучшение. † P=0,071. Пунктирные линии указывают на распределение инфузий по времени.

Значения вторичных показателей исхода являются подтверждением эффективности церебролизина, что в большей степени имеет отношение к повседневной активности и поведенческим нарушениям. Различия в лечении, относящиеся к нарушениям повседневной активности (балл NAI) в конечную точку исследования был в пользу группы лечения церебролизин. Несмотря на то, что статистическая значимость достигнута не была, отмечалась четкая тенденция (P=0,071) в пользу церебролизина с различием между препаратом и плацебо в 0,5 балла (ДИ -1,2/0,2). Улучшение повседневной активности в обеих

группах становилось очевидным через 1 месяц. У пациентов, получавших плацебо, в последующем развивалось ухудшение с возвращением к значениям исходного уровня в отметку 16 недель, а в конце исследования по баллам шкалы NAI ухудшение достигло 0,4 балла. И, наоборот, в группе лечения церебролизином улучшение, зафиксированное через 1 месяц, сохранялось, а у некоторых пациентов на визите 16 недели даже отмечался дальнейший прирост пользы до -0,5 балла. В последующем в период вымывания у пациентов в группе церебролизина наблюдалось медленное ухудшение – начиная с визита в 16 недель до визита на 28 неделе, в ходе которого отмечен возврат к исходному уровню, но при этом в сравнении с контролем сохранялось улучшение 0,4 балла ( $P=0,071$ ) (Рисунок 4).

Значительное превосходство церебролизина над плацебо было очевидным на основании изменения баллов шкалы ADAS-noncog (Таблица 2). Различия лечения на 16 неделе составило -1,0 балла в пользу церебролизина ( $P=0,003$ ). Этот благоприятный эффект полностью удерживался и после фазы вымывания препарата, когда у пациентов, получавших церебролизин, отмечалось улучшение на -0,1 балла; в то же время, среди пациентов в группе плацебо ухудшение составило 0,9 балла.

Анализ оставшихся вторичных показателей эффективности (MADR-S, SKT) не позволил выявить каких-либо значимых эффектов. В обеих группах лечения, при анализе популяций ITT и PP, отмечено небольшое по величине улучшение относительно исходного уровня в 4 недели и в 6 недель, при этом состояние пациентов в составе обеих групп согласно балльной оценке на 28 неделе вернулось к исходному уровню. Более выраженное улучшение отмечено у пациентов, получавших церебролизин, что отмечено при межгрупповом сравнении на 28 неделе, хотя это различие не достигло статистически значимой величины ( $P=0,161$  для SKT;  $P=0,102$  для MADR-S).

Таблица 3. Результаты подгруппового анализа у пациентов с баллами по шкале MMSE на исходном уровне <20

	Визит в 16 недель		Визит в 28 недель	
	Церебролизин (n=56)	Плацебо (n=44)	Церебролизин (n=56)	Плацебо (n=44)
CGI				
Баллы <sup>3</sup>	4,18±0,13	4,91±0,13	4,80±0,14	5,11±0,13
Различие препарат – плацебо	-0,73***		-0,31†	
ADAS-cog				
Изменение баллов <sup>3</sup>	-2,8±0,82	1,5±0,78	-0,7±0,72	2,2±0,84
Различие препарат – плацебо	-4,3***		-2,9**	
NAI				
Изменение баллов <sup>3</sup>	-0,4±0,33	0,2±0,29	0,0±0,37	0,6±0,41
Различие препарат – плацебо	-0,6†		-0,6	
ADAS-noncog				
Изменение баллов <sup>3</sup>	-1,0±0,54	0,3±0,39	0,0±0,39	1,7±0,51
Различие препарат – плацебо	-1,3***		-1,7***	

### Подгрупповой анализ

Для изучения эффектов у пациентов с БА средней тяжести был выполнен подгрупповой анализ среди пациентов с баллами MMSE на исходном уровне менее 20. В этот анализ было включено 100 пациентов (56 из группы церебролизина и 44 из группы плацебо). Результаты ITT-анализа в этой подгруппе были подтверждены, а различия между препаратом и плацебо оказались даже более выраженными. Преимущественно это было связано со значительно менее выраженным ответом у пациентов, получавших в данной выборке плацебо, в то время как ответ пациентов на церебролизин либо оставался без изменений, либо был немного выше по сравнению с выборкой ITT. В этой подгруппе, опять же, в конечной точке исследования на основании обоих первичных показателей было очевидным значительное превосходство церебролизина над плацебо (Таблица 3). Кроме того, согласно шкале повседневной активности (NAI), наблюдались статистически значимые пограничные результаты. На 16 неделе у пациентов в группе церебролизина отмечено улучшение на 0,4 балла, в то время как у пациентов в группе плацебо имело место ухудшение на 0,2 балла, так что различие между препаратом и плацебо было равно 0,6 балла в пользу церебролизина ( $P=0,0251$ ).

### Безопасность

В популяцию оценки безопасности вошло 147 пациентов, из них 76 – из группы церебролизина и 71 из группы плацебо. Два из 149 рандомизированных пациентов не получали лечения и, таким образом, были исключены из анализа безопасности.

Общая частота НЯ у пациентов как минимум с 1 развившимся НЯ оказалась сходной в обеих группах лечения: 43,4 % в группе церебролизина по сравнению с 38,0 % в группе плацебо. У 4 пациентов сообщены серьезные нежелательные явления (СНЯ) – по 2 в каждой группе. Во всех 4 случаях причинная связь с изучаемым препаратом, согласно оценке исследователя, выявлена не была. За время исследования летальных случаев зарегистрировано не было.

Большинство НЯ в обеих группах лечения были расценены как легкие. Явления, условленные как тяжелые, сообщались со сходной частотой в обеих группах (церебролизин 17,1 %; плацебо 18,3 %). НЯ с частотой как минимум 5 % в одной из двух групп лечения представлены в Таблице 4. Наиболее частыми НЯ, сообщенными пациентами в группе церебролизина, были головокружение, головная боль, повышенная потливость и тошнота. Эти НЯ, тем не менее, характеризовались сходной частотой в группе плацебо (Таблица 4).

Таблица 4. Пациенты с нежелательными явлениями (%)

Нежелательное явление <sup>3</sup>	Лечение	
	Церебролизин (n=74)	Плацебо (n=70)
Все нежелательные явления	33 (43,4)	27 (38,0)
Легкие	29 (38,2)	25 (35,2)
Умеренные	22 (28,9)	24 (33,8)
Тяжелые	13 (17,1)	13 (18,3)
Головокружение	25 (32,9)	20 (28,2)
Головная боль	19 (25,0)	16 (22,5)
Повышенная потливость	18 (23,7)	16 (22,5)
Тошнота	16 (21,1)	17 (23,9)
Тахикардия	4 (5,3)	4 (5,6)
Бронхит	3 (3,9)	4 (5,6)
Симптомы гриппа	3 (3,9)	4 (5,6)
Ринит	4 (5,3)	1 (1,4)

Важных с клинической точки зрения различий между двумя группами лечения ни по одному из лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи, не наблюдалось. Кроме того, церебролизин не вызывал клинически значимых изменений показателей жизненно важных функций. В целом, церебролизин хорошо переносился, и токсичности системного характера при его применении не отмечалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование подтверждает, что применение в/в инфузий церебролизина сопровождается статистически и клинически значимым улучшением по шкале CGI и когнитивной деятельности у пациентов с легкой и средней тяжести БА. Благоприятные эффекты также наблюдались в отношении поведенческого домена (ADAS-noncog) и шкалы повседневной активности (NAI). Это важное наблюдение, поскольку поведенческие проблемы и утрата независимости действий пациента являются основными дистресс-факторами, ассоциированными с БА. Эти факторы очень ответственны за тяжесть нарушения качества жизни как самого пациента, так и лица, осуществляющего за ним уход.

Положительные результаты этого исследования имеют надежную основу. Для всех популяций пациентов, использованных для анализа (ITT, PP и подгруппового анализа), в отношении церебролизина наблюдалась значительная польза от проводимого лечения. Различие в количестве пациентов с терапевтическим ответом по шкале CGI составило 22 % в популяции ITT, 24 % в популяции PP и 29 % в подгруппе пациентов с баллами MMSE менее 20. Процент пациентов с терапевтическим ответом в группе плацебо при рассмотрении общего балла на визите 16 недели по сравнению с аналогичным показателем в других исследованиях при БА оказался относительно высоким. Несмотря на то, что точная причина этого явления остается неясной, мы полагаем, что избыточный уход, связанный с ежедневным взаимодействием с медицинской сестрой, выполнявшей в/в введения, мог способствовать уровню ответа в группу плацебо выше среднего. Среднее различие баллов по шкале CGI между двумя группами составило 0,42 балла, и это самое большое значение среди сообщенных на настоящее время. Эти результаты согласуются с результатами более ранних исследований с применением церебролизина (Ruether et al, 1994; Panis-set et al., 2000), в которых сообщается о значительном улучшении общих показателей.

В этом исследовании отмечена хорошая корреляция ответа по шкале CGI и ADAS-cog. Таким образом, улучшение общих баллов, вероятно, было по большей части связано со значительным сопутствующим улучшением когнитивной деятельности. Другие факторы, которые могли способствовать благоприятному влиянию на общее клиническое впечатление у пациентов в составе группы церебролизина, включают уменьшение выраженности поведенческих нарушений (по шкале ADAS-noncog) и улучшение повседневной активности (по шкале NAI).

Через 1 год отклонение когнитивной способности колебалось в интервале до 9 баллов по шкале ADAS-cog (Stern *et al.*, 1994). Поэтому стабилизация отклонения когнитивной функции, наблюдавшаяся через 28 недель в этом исследовании, имеет важное клиническое значение. Аналогичным образом, несмотря на то, что общая польза по баллам шкалы CGI с групповым различием 0,42 балла выглядит небольшой, никакого отклонения среднего балла общего клинического впечатления относительно исходного уровня через 7 месяцев не наблюдалось, при этом у 45,9 % пациентов в группе церебролизина даже имело место улучшение относительно исходного уровня. Учитывая ожидаемые естественные нарушения у пациентов с БА, это наблюдение также имеет высокую клиническую значимость, как для пациента, так и для ухаживающего за ним лица.

Несмотря на бесчисленные усилия по исследованиям при БА, на настоящее время в распоряжении клиницистов доступно только симптоматическое лечение. Современные ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил (Doody, 1999) и ривастигмин (Anand *et al.*, 1996), хорошо переносятся пациентами, безопасны, но улучшают симптомы заболевания только на ограниченное время. Клиническая польза холинэргических препаратов при лечении БА в улучшении когнитивной функции, выраженная в различии препарат/плацебо по шкале ADAS-cog, колебалась в диапазоне от 1,6 до 2,57 баллов. Авторы наблюдали сходную величину полезного действия с различием 3,2 балла. Аналогичным образом, различие в лечении с плацебо величиной 0,42 балла по общему баллу сопоставимо с установленным для ингибиторов холинэстеразы, с диапазоном различия между препаратом и плацебо от 0,28 до 0,47 балла (Morris *et al.*, 1998; Rogers *et al.*, 1998; Roesler *et al.*, 1999).

При применении холинэргических средств, этот терапевтический эффект исчезает сразу после прекращения введения препарата. Rogers *et al.* [1998] сообщили, что эффект донепезила утрачивался в течение 6 недель после прекращения непрерывного 26-недельного лечения. Церебролизин, тем не менее, характеризуется отличающимися от ингибиторов холинэстеразы свойствами. Ruether *et al.* [2000] сообщили о сохраняющейся эффективности церебролизина на протяжении 6 месяцев после прекращения активного лечения. Panisset *et al.* (2000) сообщили о сохраняющемся значительном терапевтическом эффекте церебролизина через 2 месяца после его отмены. Аналогичным образом, в этом исследовании установлены положительные эффекты в отношении глобального функционирования, когнитивной деятельности, поведенческих нарушений и повседневной активности, сохраняющиеся в конце фазы активного лечения, которые поддерживались спустя 3 месяца после отмены препарата. Несмотря на то, что благоприятный эффект начинал медленно нивелироваться после прекращения лечения, статистически значимое преимущество церебролизина над плацебо сохранялось на визите на 28 неделе. Эти данные могут указывать на возможное действие, модифицирующее течение заболевания, и стабилизирующий эффект церебролизина, выходящие за рамки только симптоматического воздействия.

Этот продолжительный эффект согласуется с ожидаемым нейротрофическим действием церебролизина. Экспериментальные исследования с применением церебролизина у крыс четко показали наличие влияния на гистологические характеристики головного мозга и поведенческие реакции. После 1 месяца лечения терапевтический эффект препарата сохранялся (Gschanes and Windisch, 1998; Valouskova *et al.*, 1998; Masliah *et al.*, 1999). Церебролизин обуславливал повышенную плотность древовидности дендритов и увеличивал синаптическую плотность у этих животных (Masliah *et al.*, 1999; Reinprecht *et al.*, 1999). Можно ожидать того, что такие глубокие эффекты на цитоархитектуру нейронов могут обусловить продолжительное полезное клиническое влияние.

В проведенном авторами клиническом исследовании подтверждаются данные по безопасности и переносимости, полученные в более ранних клинических исследованиях с применением церебролизина, которые показали отличный профиль безопасности этого вещества. Panisset *et al.* (2000) сообщили о сходной частоте нежелательных явлений в группах церебролизина и плацебо. В этом исследовании нежелательные явления также отмечались со сходной частотой в обеих группах. Лабораторные параметры и показатели жизненно важных функций не изменялись. В обеих группах наиболее частыми нежелательными явлениями были головокружение, головная боль и потливость. Эти явления представляют собой неспецифические симптомы, которые, вероятно, могут быть связаны непосредственно с выполнением процедуры инфузии, а не с самим исследуемым препаратом. В целом, церебролизин переносился пациентами хорошо, и системных проявлений токсичности не наблюдалось.

В заключение следует отметить, что церебролизин с нейротрофическим действием является безопасным и эффективным средством в лечении пациентов с БА и обуславливает статистически и клинически значимое улучшение когнитивной деятельности и общего клинического впечатления. Наиболее важным моментом является то, что терапевтическая польза частично сохраняется как минимум на протяжении 3 месяцев после отмены препарата, указывая на стабилизирующий эффект церебролизина у пациентов с БА. Для дальнейшего изучения возможностей препарата в замедлении прогрессирования БА, необходимо проведение продолжительных исследований. Особое внимание должно быть уделено таким вопросам, как оптимальная продолжительность периода без лечения.

### **Благодарность**

Это исследование выполнено при поддержке компании EBEWE Pharmaceuticals Ltd, A-4866 Unterach, Австрия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akai F, Hiruma S, Sato T, Iwamoto N, Fujimoto M, Ioku M (1992) Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol Histopathol* **7**:213-221.
- Anand R, Gharabawi G, Enz A (1996) Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA 713) in Alzheimer's disease: an overview. / *Dmg Deu Clin Pract* **8**:109-116.
- Beck KD, Hefti F (1993) Neurotrophic factor therapy of Alzheimer's disease. *Clin Neurosci* **4**:1219-1224.
- Calamandrei G, Valanzo A, Alleva E (1991) NGF and cholinergic control of behavior: anticipation and enhancement of scopolamine effects in neonatal mice. *Deu Brain Res* **61**:237-241.
- CIPS (1986) *Internationale Skalenfur Psychiatrie. Beltz Test*. Weinheim: Gesellschaft mbH.
- Doody RS (1999) Clinical profile of donepezil in Alzheimer's disease. *Gerontology* **45 (Suppl.)**: 123-132.
- Erzigkeit H (1989) The SKT - a short cognitive performance test as an instrument for the assessment of clinical efficacy of cognitive enhancers. In: *Diagnosis and treatment of senile dementia* (Bergner W, Reisberg B (eds), Heidelberg: Springer Verlag.
- Fischer W, Bjorklund A, Chen K, Gage FH (1991) NGF improves spatial memory in aged rodents as a function of age. *J Neurosci* **11**:1889-1906.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. / *Psychiatr Res* **12**:189-198.
- Francis-Turner L, Valouskova V (1996) Nerve growth factor and nootropic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci Lett* **202**:1-4.
- Frick KM, Price DL, Koliatsos VE, Markowska AL (1997) The effects of nerve growth factor on spatial recent memory in aged rats persist after discontinuation of treatment. / *Neurosci* **17**:2543-2550.
- Gauthier S (1999) Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Exp Opin Exp Drugs* **8**:1511-1520.
- Gray J, Gauthier S (1999) Stabilization approaches to Alzheimer's disease. In: *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease* (Gauthier S, eds), London: Martin Dunitz, pp. 269-278.
- Gschanes A, Valouskova V, Windisch M (1997) Ameliorative influence of a nootropic drug on motor activity of rats after bilateral carotid artery occlusion. / *Neural Transm* **104**:1319-1327.
- Gschanes A, Windisch M (1998) The influence of Cerebrolysin and E021 on spatial navigation of 24-month-old rats. *J Neural Transm* **53 (Suppl.)**:313-321.
- Guy W (1976) *ECDEU Assessment for Psychopharmacology*, rev. edn. Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
- Hagg T, Fass-Holmes B, Vahlsing HL, Manthorpe M, Conner JM, Varon S (1989) Nerve growth factor (NGF) reverses axotomy-induced decreases in choline acetyl-transferase, NGF receptor and size of medial septum cholinergic neurons. *Brain Res* **505**:129-138.
- Khachaturian Z (1992) The five-five, 10-10 year plan for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **13**:197-198.
- Koliatsos VE, Applegate MD, Kniisel B, Junard EO, Burton LE, Mobley WC (1991) Recombinant human nerve growth factor prevents retrograde degeneration of axotomized basal forebrain cholinergic neurons in the rat. *Exp Neurol* **112**:161-173.
- Masliah E, Armasolo F, Veinbergs I, Mallory M, Samuel W (1999) Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. *Pharmacol Biochem Behav* **62**:239-245.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**:39-44.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression rating scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* **134**:382-389.
- Morris JC, Cyrus PA, Orazem J, Mas J, Bieber F, Ruzicka BB, Gulanski B (1998) Metrifonate benefits cognitive, behavioural, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* **50**:1222-1230.
- Oswald W, Fleischmann U (1980) *Das Nuemberger-Alters-Inventar (NAI): Kurzbeschreibung, Testanleitung, Norm-werte, Testmaterial*. Stuttgart: Institutspublikation.
- Pallage V, Toniolo G, Will B (1986) Long-term effects of nerve growth factor and neural transplants on behavior of rats with medial septal lesions. *Brain Res* **386**:197-208.
- Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M (2000) Treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *Neurobiol Aging* **21**:S28.
- Reinprecht I, Gschanes A, Windisch M, Fachbach G (1999) Two peptidergic drugs increase the synapto-physin immunoreactivity in brains of 24-month-old rats. *Histochem J* **31**:395-401.
- Roesler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dai-Bianco P (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMI* **318**:633-638.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS (1998) A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* **50**:136-145.
- Rosen WG, Terry RD, Fuld P, Katzman R, Peck A (1980) Pathological verification of Ischemia Score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* **7**:486-488.

- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **141**:1356-1364.
- Ruether E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Windisch M (1994) Efficacy of the peptidergic nootropic drug Cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry* **27**:32-40.
- Ruether E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Gmein-bauer R, Windisch M (2000) Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. / *Neural Trans* **107**:815-829.
- Satou T, Imano M, Akai F, Hashimoto S, Itoh T, Fujimoto M (1993) Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells. *AdvBiosci* **87**:195-196.
- Satou T, Itoh T, Fujimoto M, Hashimoto S (1994) Neu-trophic-like effects of FPF-1070 on cultured neurons from chick embryonic dorsal root ganglia. *Jpn Pharmacol Ther* **22**:205-212.
- Seiger A, Nordberg A, Von-Holst H, Backman L, Ebendal T, Alafuzoff I (1993) Intracranial infusion of purified nerve growth factor to an Alzheimer patient: the first attempt of a possible future treatment strategy. *Behav Brain Res* **57**:255-261.
- Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E (1994) A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* **151**:390-396.
- Stromberg I, Wetmore CJ, Ebendal T, Ernfors P, Persson H, Olson L (1990) Rescue of basal forebrain cholinergic neurons after implantation of genetically modified cells producing recombinant NGF. / *Neurosci Res* **25**:405-411.
- Tuszynski MH, Gage FH (1991) Potential use of neurotrophic agents in the treatment of neurodegenerative disorders. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* **50**:323-332.
- Valouskova V, Francis-Turner L (1998) Can Cerebrolysin influence chronic deterioration of spatial learning and memory? / *Neural Transm* **52 (Suppl.)**:343-349.