

# Cerebrolizyna — ocena skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu otępienia alzheimerowskiego i naczyniowego

Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Lecznicy Copernicus sp. z o.o. w Gdańsku

## STRESZCZENIE

Leczenie otępienia w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), a także otępienia naczyniowego (VaD, *vascular dementia*), od lat pozostaje niezmiennie. Mimo wielu badań nad lekami potencjalnie wpływającymi na patogenezę tej choroby, nadal do dyspozycji jest tylko leczenie objawowe, w którym jedynymi rekomendowanymi lekami są memantyna oraz inhibitory cholinesterazy. Także badania z użyciem terapii immunologicznej biernej (przeciwciała monoklonalne) lub czynnej (szczepionki) nie dały, jak dotąd, jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej skuteczności. Modele tych badań, w których zakładano wybiórczy wpływ leku na jedno białko patologiczne (*tau*,  $\beta$ -amyloid), są oparte na powszechnej, ale też coraz częściej krytykowanej koncepcji proteinopatii (uszkodzającego działania nieprawidłowo skonformowanych białek na komórki układu nerwowego). Natomiast od dawna znana jest rola czynników neurotroficznych w podtrzymywaniu funkcji komórek nerwowych. Wiele grup badawczych zmierza w kierunku badań polegających na aktywacji produkcji czynników neurotroficznych, nawet uwzględniając ich podawanie drogą wektorów wirusowych (terapia genowa). Jeden ze sposobów wpływania na produkcję neurotrofin to podawanie leku o nazwie cerebrolizyna. Lek ten w ostatnich latach przeszedł wiele dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, w których potwierdzono jego skuteczność w otępieniu alzheimerowskim podobną do skuteczności inhibitorów cholinesterazy. Mniej badań, choć także obiecujących, dotyczy otępienia naczyniowego, a najnowsze doniesienia wskazują na możliwą

skuteczność cerebrolizyny także w otępieniu czołowo-skroniowym. Co więcej, w leczeniu skojarzonym cerebrolizyną i donepezilem wykazano efekt addycyjny takiej terapii. Dopóki nie ma skuteczniejszych leków modyfikujących przebieg AD czy VaD, stosowanie leczenia skojarzonego lekami o różnych mechanizmach działania może być najlepszym sposobem postępowania objawowego.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 150–157*

**Słowa kluczowe:** otępienie, czynniki neurotroficzne, choroba Alzheimera, otępienie naczyniowe, cerebrolizyna

## Wprowadzenie

Choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), otępienie naczyniowe (VaD, *vascular dementia*) oraz otępienie mieszane są obecnie najczęstszymi przyczynami zaburzeń funkcji poznawczych. Możliwości leczenia otępienia w przebiegu AD we współczesnych rekomendacjach są ograniczone do podawania inhibitorów cholinesterazy (riwastygmina, donepezil, galantamina) oraz leku zmniejszającego neurotoksyczność kwasu glutaminowego, jakim jest memantyna. Mimo prowadzenia wielu badań nie udało się znaleźć ani potwierdzić skuteczności leku o działaniu modulującym przebieg AD (spowalniającym jej przebieg). Prowadzone w tym zakresie badania są ukierunkowane na eliminację na możliwie najwcześniejszym etapie choroby patologicznych białek — *tau* i  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) — za pomocą inhibitorów sekretaz, immunizacji czynnej (szczepionki) lub biernej (przeciwciała monoklonalne). Wszystkie te metody wymagają bardzo wczesnej interwencji w momencie, w którym jest jeszcze zachowana znaczna pula neuronów, czyli w okresie wczesno- lub wręcz przedobjawowym. Nadal

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek  
Oddział Neurologii  
Szpital św. Wojciecha  
Podmiot Lecznicy Copernicus sp. z o.o. w Gdańsku  
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk  
tel. 58 768 46 61  
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl  
*Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (3): 150–157*  
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
Copyright © 2017 Via Medica

jednak nie jest dostępna wiedza, jak dostatecznie wcześnie wyodrębnić grupy ryzyka, aby włączyć takie leczenie. Nawet wyodrębnienie klinicznego pojęcia łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) nie rozwiązało tego problemu, ponieważ nie u wszystkich chorych z tej grupy z czasem rozwija się AD, długo pozostają na stabilnym poziomie lub dochodzi u nich do konwersji do innych form neurodegeneracji. Nie jest również do końca jasne, czy takie postępowanie jest uzasadnione i bezpieczne; czy rzeczywiście te białka mają charakter patologiczny. Czynniki ryzyka neurodegeneracji są złożone (funkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, toksyczność aminokwasów, takich jak kwas glutaminowy, toksyczny wpływ nieprawidłowo skonformowanych białek, takich jak *tau* i *Aβ*, apoptoza, proces zapalny, uwarunkowania genetyczne) i nie do końca udaje się ułożyć cały proces w ciąg przyczynowo-skutkowy.

Nie wiadomo także, na którym poziomie zaburzeń leczenie mogłoby być naprawdę skuteczne, a nie jest wykluczone, że w przyszłości będzie się ono składało z różnych interwencji. W związku z tym w ostatnim czasie coraz większą wagę przywiązuje się do leczenia mieszaninami różnych substancji wpływających na budowę błon komórkowych i funkcjonowanie neuroprzebieżników (*Souvenaid*<sup>®</sup>, *Citicolina*<sup>®</sup>, *Actovegin*<sup>®</sup>) czy stymulacji produkcji lub dostarczania czynników neurotroficznych. Mechanizm niedoboru czynników troficznych wydaje się uniwersalny w różnych rodzajach procesów neurodegeneracyjnych.

### Rola czynników neurotroficznych

Czynniki neurotroficzne w układzie nerwowym to grupa polipeptydów, z których najbardziej znane są neurotrofiny. Są to białka odpowiedzialne za rozwój (neurogenezę), różnicowanie i przetrwanie komórek nerwowych oraz tworzenie sieci neuronalnych poprzez eliminację jednych i tworzenie innych grup komórek. Do neurotrofin zalicza się: czynnik wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*), czynnik wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), neurotrofinę 3 (NT-3), neurotrofinę 4/5 (NT-4/5), glijowo pochodny czynnik wzrostu (GDNF, *glial-derived neurotrophic factor*) i wiele innych. Działają one poprzez specyficzne receptory w błonach komórkowych neuronów. Neurotrofiny wywierają wpływ na komórki docelowe (głównie neurony) przez błonowe receptory kinazy tyrozynowej (Trk, *receptor tyrosine kinase*) oraz receptor p75 (*low-affinity neurotrophin receptor*). Co ciekawe,

w przeciwieństwie do dojrzałych NGF, białka prekursorowe dla NGF, na przykład pro-NGF, wywierają działanie proapoptotyczne [1].

Komórki cholinergiczne (jądro podstawne, komórki przegrody z projekcjami do przodomózgowia) mają na swojej powierzchni receptory TrkA oraz p75 i są szczególnie wrażliwe na działanie NGF, a działanie to jest regionalnie zróżnicowane w mózgowiu. Stężenie NGF w AD pozostaje prawidłowe, ale wartość pro-NGF jest podwyższona. W AD obserwuje się zatem zaburzenia dojrzewania pro-NGF do NGF, co najpewniej nasila amyloidogenezę [2]. Z jednej strony, w wielu badaniach stwierdzano zmniejszenie ilości BDNF w surowicy chorych z AD [3, 4], z drugiej strony, w jednej z niedawno publikowanych prac podwyższone stężenie BDNF zmniejszało o 33% ryzyko rozwoju AD [5]. Na istotną rolę czynników neurotroficznych w AD może wskazywać także badanie Forlenza i wsp., do którego włączono 134 osoby, w tym 26 z AD, 62 z MCI i 46 osób z prawidłowymi funkcjami poznawczymi. U wszystkich oznaczono wartości BDNF, NGF i GDNF w surowicy wraz ze stężeniem białka — apolipoproteiny E-ε4 (APOE-ε4). W badaniu stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie (w stosunku do grupy bez zaburzeń poznawczych) wartości BDNF oraz NGF zarówno w AD, jak i w MCI. Co więcej, w MCI korelowało to z późniejszą progresją do AD w okresie obserwacji średnio 3,9 (± 0,9) roku [6].

Od ponad dekady trwają badania nad zastosowaniem klinicznym czynników wzrostowych w różnych wariantach: podawania do mózgu komórek macierzystych produkujących NGF, przeszczepiania *ex vivo* fibroblastów, podawania NGF bezpośrednio do mózgu w postaci infuzji dokomorowej czy śródmózgowej [7–9]. Czynniki neurotroficzne mogą być podawane także do mózgu w ramach tak zwanej terapii genowej z użyciem wektorów wirusowych, ale metoda ta ma charakter inwazyjny i pozostaje w trakcie badań [10].

### Cerebrolizyna

Cerebrolizyna (*Cerebrolysin*<sup>®</sup>, EVER Pharma), jest mieszaniną neuropeptydów i wolnych aminokwasów o małej masie cząsteczkowej (< 10 kDa), niezawierającą białek ani lipidów i pozbawioną właściwości antygenowych. Jeden mililitr wodnego roztworu cerebrolizyny zawiera 215,2 mg mieszaniny peptydów otrzymanych w sposób standaryzowany z mózgu świni. Lek podaje się parenteralnie domięśniowo (tylko małe ilości ze względu na objętość roztworu) lub dożylnie.

Mechanizm działania leku jest złożony, a najprościej można go określić jako naśladujący działanie neurotrofin. W starszych badaniach wykazywano korzystny wpływ cerebrolizyny, hamujący eksycytotoksyczność aminokwasów, działania antyoksydacyjne oraz ochronny wpływ na neurony cholinergiczne [11–13]. W nowszych badaniach udowodniono z kolei jej wpływ na zmniejszenie aktywacji mikrogleju (działanie przeciwzapalne) oraz aktywację kalpajny i apoptozy [14, 15].

Działanie neuropeptydów, wchodzących w skład cerebrolizyny, przypomina działanie rzęskowego czynnika wzrostu (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*), GDNF oraz czynnika wzrostu podobnego do insuliny typu 1 i 2 (IGF-1, -2, *insulin-like growth factor 1, 2*). Prawdopodobnie mechanizm ten jest odpowiedzialny za stwierdzone w modelach doświadczalnych działanie cerebrolizyny pobudzające neurogenezę. Szczególnie CNTF w modelu doświadczalnym AD pobudzało neurogenezę w obrębie hipokampa [16, 17].

W nowszych badaniach dowiedziono, że cerebrolizyna przywraca równowagę między czynnikami prekursorowymi dla NGF (pro-NGF), które wykazują działanie uszkodzające komórki hipokampa i NGF, zwiększając stężenie tego ostatniego i wywierając efekt ochronny. Udowodniono także jej wpływ na zwiększoną ekspresję GDNF [18]. Działanie cerebrolizyny wykracza zatem poza „czystą” suplementację i można je określić mianem efektu neuroimmunotroficznego.

W jednym z ostatnio publikowanych badań porównano efekty działania cerebrolizyny w modelach eksperymentalnych i małych obserwacjach klinicznych z wynikami dużego badania klinicznego o akronimie CARS (*Cerebrolysine and Recovery after Stroke*), do którego zakwalifikowano 208 chorych. W tym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu wykazano, że stosowanie cerebrolizyny w dawce 30 ml/dobę przez pierwsze 21 dni od udaru mózgu w połączeniu z 21-dniową rehabilitacją powoduje bardzo wyraźny efekt przewagi nad grupą stosującą placebo w połączeniu z rehabilitacją pod względem stanu neurologicznej poprawy chorych po 90 dniach od udaru, przy bardzo dobrych tolerancji i bezpieczeństwie (odsetek osób, u których przerwano leczenie, wynosił 3,8%) [19]. Kolejne, poza udarem, zastosowanie cerebrolizyny, o skuteczności popartej w stosunkowo wielu badaniach klinicznych, dotyczy otępienia alzheimerowskiego i VaD.

## Zastosowanie cerebrolizyny w otępieniu alzheimerowskim

Skuteczność cerebrolizyny oceniano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w populacji 133 chorych z łagodną (21–25 pkt. w MMSE [*Mini-Mental Scale Examination*]) i umiarkowaną nasiloną (14–20 pkt. w MMSE) AD. Badanie przeprowadzono w 4 grupach chorych (4 „ramiona” badania), stosując trzy różne dawki leku, tj. 10 lub 30, lub 60 ml, lub placebo. Badanie trwało 12 tygodni, a lek podawano przez 5 dni w tygodniu z 2 dniami przerwy przez pierwsze 4 tygodnie, a potem 2 razy w tygodniu przez kolejne 8 tygodni. Zastosowano narzędzia oceny powszechnie wykorzystywane w badaniach objawowych terapii AD: ADAS-cog+ (*Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subpart Modified*) oraz CIBIC+ (*Clinical Interview-based Impression of Change with Caregiver Input*), przy czym to ostatnie badanie zawiera także globalną ocenę opiekuna chorego. Dodatkowo używanymi skalami były MMSE, NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) oraz Trails-A (*Trail-making Test*). Chorych oceniono na początku oraz po 24 tygodniach. Uzyskane wyniki wskazywały, że w grupie chorych z umiarkowaną nasiloną (< 20 pkt. w MMSE) postacią AD skuteczna była najmniejsza dawka cerebrolizyny (10 ml), w odniesieniu do której wykazano znamienność statystyczną w zakresie poprawy w skali ADAS-cog+ w stosunku do placebo. W łagodnej postaci AD, mimo trendu poprawy, nie uzyskano w tej skali znamienności statystycznej. Otrzymano ją natomiast w odniesieniu do 3 dawek leku w skali CIBIC+ — zarówno dla postaci łagodnej, jak i umiarkowanej — oraz w zakresie skali NPI dla tej ostatniej. Nie uzyskano, niestety, poprawy w zakresie ADL (*Activities of Daily Living*). Tolerancja leku była bardzo dobra i zdecydowana większość chorych ukończyła badanie (10 chorych „wypadło” z badania). Najlepsze wyniki uzyskano, stosując dawkę 10 ml, choć w przypadku dawki 30 ml w niektórych parametrach oceny również zanotowano poprawę. W podsumowaniu autorzy wskazują, że dawki 10–30 ml najsilniej wpływały na poprawę wyników testów poznawczych, natomiast dawki 30–60 ml bardziej wpływały na zaburzenia zachowania. Wyniki tej pracy wskazują na korzystny efekt podawania cerebrolizyny, ale, jak przyznają sami autorzy, wymagają powtórzenia w większej populacji chorych. Fakt, że mniejsza dawka leku jest skuteczniejsza od dawek większych, zawsze budzi kontrowersje. Jednak we

wcześniejszym, podobnym, badaniu sprzed 5 lat uzyskano analogiczny wynik, również ze wskazaniem na skuteczność dawki 10 ml, co autorzy tłumaczą zmniejszeniem wrażliwości receptorów w przypadku stosowania większych dawek (tzw. *down-regulation*). Skuteczność cerebrolizyny ocenia się jako porównywalną (pozwalają na to te same narzędzia badawcze) ze skutecznością leków z grupy inhibitorów cholinesterazy (obniżenie o 4,1 pkt. w skali ADAS-cog+ dla dawki 10 ml). Skuteczność ta jest szczególnie widoczna w grupie chorych z umiarkowaną i umiarkowanie ciężką postacią choroby, ale podobne wyniki uzyskiwano u chorych w badaniach klinicznych dotyczących riwastygminy [20–22]. Oczywiście takie pośrednie porównanie (nie o typie *head-to-head*) budzi kontrowersje. W tym przypadku w kolejnym badaniu potwierdzono słuszność tej obserwacji.

W 2011 roku opublikowano badanie porównawcze, w którym oceniano skuteczność cerebrolizyny oraz donepezylu. Do tego prospectivego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania z randomizacją włączono 217 chorych z łagodną do umiarkowanej postacią AD. Średni czas trwania choroby wynosił  $3,9 \pm 2,3$  roku, średni wynik w MMSE  $17,5 \pm 4,4$  pkt., a czas obserwacji — 28 tygodni. Pacjentów poddano randomizacji do jednej z trzech grup w proporcji 1:1:1 (10 ml cerebrolizyny, 10 mg donepezylu lub cerebrolizyna i donepezyl jednocześnie). Cerebrolizynę podawano raz na dobę przez 5 dni w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie z powtórzeniem leczenia (tydzień 13.–16.), we wlewie dożylnym przez 15 min. Dodatkowo, w celu oceny jednorodności grup, zbadano obecność nosicielstwa mutacji APOE-ε4, które wynosiło około 25% w każdej z nich. Wykazano skuteczność zarówno donepezylu, jak i cerebrolizyny (poprawa w skali ADAS-cog+ odpowiednio  $-1,2 \pm 6,1$  i  $-1,7 \pm 7,5$ ). Najważniejszym wnioskiem w tym badaniu było wykazanie synergistycznego efektu podania jednocześnie obu leków — była to poprawa  $2,3 \pm 6,0$  pkt. w tej samej skali. Poprawa ogólna (w skali CIBIC+) okazała się większa w przypadku stosowania cerebrolizyny w monoterapii i terapii kombinowanej z donepezylem. Tolerancja leczenia w grupie chorych stosujących terapię złożoną była bardzo dobra (8,8% odstawiło donepezyl, 1,5% cerebrolizynę, a 1,5% przerwało leczenie w grupie poddanej terapii łączonej). W 2016 roku w tej samej populacji chorych oceniono wpływ terapii donepezylem i cerebrolizyną na stężenie BDNF w surowicy chorych, wykazując wzrost

tego stężenia w grupie chorych stosujących terapię łączoną, szczególnie istotny w grupie pacjentów nosicieli mutacji APOE-ε4 [23, 24].

W 2015 roku w czasopiśmie „Dementia and Geriatric Cognitive Disorders” opublikowano wyniki metaanalizy badań nad skutecznością cerebrolizyny w AD. Do metaanalizy włączono 6 badań kontrolowanych placebo z lat 1994–2006 [21, 25–30]. Oceniano badania, w których stosowano przynajmniej dawkę leku 30 ml. Liczba infuzji mieściła się w granicach od 20 do 36. Przebadano populację 810 chorych (w poszczególnych badaniach 53–192 chorych; kobiety stanowiły 60%), w średnim wieku 72,5 roku i z wynikiem w MMSE w przedziale od 15,7–21,6 (średnio 19,3) punktów. Najczęściej podawaną dawką było 30 ml, ale schematy podawania oraz czas leczenia różniły się w poszczególnych pracach. W grupie 780 chorych oceny dokonano po 4 tygodniach, ale grupa z oceną długofalową do 6 miesięcy była mniej liczna (525 chorych). W większości badań w pierwszym miesiącu podawano 20 wlewów, natomiast później były to wlewy 2 razy w tygodniu [21] lub dodatkowe 20 infuzji po 8-tygodniowej przerwie. W badaniach zastosowano powszechne w AD następujące narzędzia oceny: ADAS-cog+ w jednym [21], ADAS-cog w trzech [26, 28, 29], MMSE w jednym [30], CIBIC+ w dwóch [21, 26] oraz CGI w czterech [27–30]. We wszystkich ( $n = 6$ ) badaniach z wyjątkiem jednego [26] wskazano na bardzo dobry, statystycznie znamienny ( $p = 0,003$ ), efekt oddziaływania cerebrolizyny w zakresie pierwszorzędowych punktów oceny po 4 tygodniach terapii. Do oceny po 6 miesiącach można było włączyć jedynie cztery badania [21, 26–28]. Wyniki okazały się lepsze w odniesieniu do cerebrolizyny, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej ( $p = 0,17$ ). W zakresie oceny globalnej (CIBIC+, CGI) uzyskano również efekt we wszystkich badaniach (nieco słabszy tylko w jednym [26]) po 4 tygodniach ( $p = 0,02$ ), a także po 6 miesiącach ( $p = 0,01$ ). Obliczono również wartość wskaźnika NNT (*number needed-to-treat*) dla złożonych celów terapii cerebrolizyną w AD, który wyniósł 7. W zakresie oceny bezpieczeństwa i tolerancji terapii oceniono liczbę osób, która przerwała leczenie — była ona większa w grupie przyjmującej placebo (93,4%) niż wśród leczonych cerebrolizyną (89,6%) (liczba chorych leczonych w 6. miesiącu). Zanotowano taką samą liczbę działań niepożądanych w grupie leczonej i grupie przyjmującej placebo (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,84). Najważniejsze działania

niepożądane w grupie leczonej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo to:

- ból głowy: 13,8% w porównaniu z 12,2%;
- zawroty głowy: 10,8% w porównaniu z 9,1%;
- nadpotliwość: 7,9% w porównaniu z 7,4%.

Tak zwane poważne działania niepożądane zanotowano, odpowiednio, u 4,2% w porównaniu z 3,8% pacjentów, ale nie wiązały się one z podawanym lekiem (*unrelated to study medication*).

Wprawdzie przytoczona metaanaliza nie stała się, jak dotychczas, podstawą rekomendacji cerebrolizyny w leczeniu łagodnej lub umiarkowanej postaci AD, niemniej autorzy wskazują na ten lek jako potencjalnie skuteczną opcję terapeutyczną, którą klinicyści powinni uwzględnić w leczeniu chorych z AD. Jednocześnie podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych badań w tym wskazaniu [25]. Warto także rozważyć cerebrolizynę w terapii dodanej do zarejestrowanych w AD inhibitorów cholinesterazy. Może mieć to istotne znaczenie dla chorych, szczególnie zważywszy na wyniki pracy Alvarez i wsp. [20], w której wykazano przewagę terapii łączonej donepezilem z cerebrolizyną nad monoterapią każdym z tych leków.

Pojawiają się również badania nad innymi lekami, także o charakterze nutryceutyków, takich jak preparat *Souvenaid*<sup>®</sup> (Nutricia). Podstawą jego wieloczynnikowego składu jakościowego i ilościowego są lata badań; zawiera on kwas dokozaheksaenowy (DHA), kwas eikozapentaeenowy (EPA), monofosforan urydyny, cholinę, kwas foliowy, witaminy B6, B12, E, C, selen i fosfolipidy w ilościach, które nie są możliwe do uzyskania w ramach zrównoważonej diety. W przypadku tego preparatu w 2010 i 2012 roku opublikowano wyniki wielośrodkowych badań (akronim *SOUVENIR I, II*) z użyciem preparatu *Souvenaid* w 12- i 24-tygodniowej terapii łagodnej postaci AD. W obu tych badaniach brało udział odpowiednio 225 i 259 chorych, otrzymujących 125 ml/dzień tego nutryceutyku w porównaniu z dietą izokaloryczną bez substancji czynnych. W 24-tygodniowym badaniu udowodniono korzystny wpływ codziennego podawania preparatu *Souvenaid*<sup>®</sup> na funkcje poznawcze [31, 32].

Pojawia się zatem coraz więcej opcji leczenia „wspomagającego” do standardowego od lat zestawu lekowego w otępieniu alzheimerowskim, jakim są inhibitory cholinesterazy i memantyna. Wobec przesłanek o ich skuteczności i niemalże braku działań niepożądanych, w opinii autora warto je rozważyć jako terapię złożoną, wielokierunkową, działającą na różne mechanizmy deterioracji funkcji poznawczych.

## Cerebrolizyna w otępieniu naczyniowym

Otępienie naczyniowe jest drugą po AD (lub według niektórych trzecią po AD i otępieniu z ciałami Lewy’ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*) przyczyną otępienia. W ostatnim czasie częściej używane jest określenie „zaburzenia poznawcze o podłożu naczyniowym” (VCI, *vascular cognitive impairment*), które muszą obejmować zaburzenia co najmniej jednej domeny poznawczej i są związane z przebyłym udarem niedokrwinnym lub krwotocznym, niedokrwieniem w przebiegu choroby małych naczyń o charakterze leuko- arazozy, udarów lakunarnych, lub występującym w regionach strategicznych (np. wzgórze), lub mają charakter rozlanego niedokrwienia istoty białej (hipoperfuzja), a także formy uwarunkowane genetycznie, jak zespół CADASIL. Najcięższą formą VCI jest VaD. W patogenezie VCI istotną rolę odgrywają czynniki naczyniowe, między innymi nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migotanie przedsionków, a także starszy wiek czy palenie papierosów [33].

Status tej postaci otępienia nie jest do końca jasny, gdyż zmiany naczyniowe towarzyszą wielu procesom neurodegeneracyjnym, dla których także czynnikiem ryzyka jest wiek. Wielu badaczy uważa zatem, że drugą co do częstości po AD formą otępienia jest otępienie mieszane (AD + VaD). Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy tymi dwoma postaciami otępienia jest przedmiotem kontrowersji [34].

W VCI jedyną, jak dotąd rekomendowaną, formą postępowania była redukcja czynników ryzyka. Według zaleceń *American Heart Association/American Stroke Association* istnieją dowody klasy A, że zaprzestanie palenia ma charakter zapobiegający rozwojowi VCI oraz dowody klasy B, że korzystne jest umiarkowane spożywanie alkoholu, redukcja masy ciała oraz aktywność fizyczna, natomiast antyoksydanty i witaminy nie są skuteczne (klasa A) [35].

W tym typie otępienia nie mamy jasnych wskazówek terapeutycznych ani sprawdzonych form terapii. W 2013 roku opublikowano metaanalizę 6 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, do której włączono 579 pacjentów z otępieniem pochodzenia naczyniowego o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Pierwszorządowe punkty końcowe badania to ocena funkcji poznawczych, sprawności ogólnej i śmiertelności [36].

W dwóch pracach niebudzących zastrzeżeń metodologicznych uzyskano interesujące wyniki,

**Tabela 1. Praktyczne zalecenia dotyczące stosowania cerebrolizyny (charakterystyka produktu leczniczego; ostatnia aktualizacja 7.09.2010)**

Dawkowanie i sposób podawania
<p>Można podawać pojedyncze dawki do 50 ml, ale zaleca się pełen cykl terapii</p> <p>Zalecane leczenie obejmuje codzienne podawanie leku łącznie przez 10–20 dni</p> <p>Zalecana dawka dobową:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii zespołów organicznych, w tym otępiennych o łagodnym nasileniu, zwykle stosuje się dawkę dobową 5–30 ml</li> <li>• cykl leczenia można powtarzać aż do momentu, w którym nie widać dalszej poprawy klinicznej. Po leczeniu wstępnym częstość podawania można zmniejszyć do 2 lub 3 razy w tygodniu</li> <li>• między kolejnymi cyklami należy zachować przerwę odpowiadającą długości cyklu leczenia</li> </ul>
Sposób podawania
<p>Można podawać dawki do 5 ml <i>i.m.</i> i do 10 ml nierozcieńczonego roztworu <i>i.v.</i> Dawki od 10 ml do maksymalnie 50 ml zaleca się wyłącznie w powolnym wlewie <i>i.v.</i>, po rozcieńczeniu zalecanym standardowym roztworem do infuzji. Czas trwania wlewu powinien wynosić 15–60 min</p> <p>Badano zgodność roztworu w czasie 24 h w temperaturze pokojowej z dostępem światła z następującymi standardowymi roztworami do infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,9-proc. roztworem chlorku sodu (9 mg NaCl/ml)</li> <li>• płynem Ringera</li> <li>• 5-proc. roztworem glukozy</li> </ul>
Przeciwwskazania
<p>Nadwrażliwość na cerebrolizynę lub którykolwiek ze składników leku</p> <p>Padaczka (szczególnie z napadami drgawek typu <i>grand mal</i>). Stosowanie produktu <i>Cerebrolysin</i><sup>®</sup> może powodować zwiększenie częstości napadów drgawek</p> <p>Ciężka niewydolność nerek</p>

*i.m.* (intramuscular) — domięśniowo; *i.v.* (intravenous) — dożylnie

wskazujące na pozytywny efekt działania cerebrolizyny. Opisano w nich poprawę funkcji poznawczych w skali MMSE (średnia zmiana o 1,1 pkt.; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,37–1,82) oraz skali ADAS-cog (średnia zmiana o –4,01 pkt.; 95% CI od –5,36 do –2,66) [37, 38].

W 2017 roku opublikowano wyniki badania o akronimie ARTEMIDA, w którym oceniano skuteczność deproteinizowanej mieszaniny 200 różnych substancji, pochodzących z wyciągu krwi bydłowej o nazwie *Actovegin*<sup>®</sup> (Takeda), u chorych z zaburzeniami poznawczymi po udarze mózgu. Do badania włączono 248 chorych leczonych substancją czynną i 255 leczonych placebo. Oceny dokonywano w 6. i 12. miesiącu leczenia, lek podawano początkowo dożylnie, a potem doustnie. Uzyskano znamienne poprawę w skali ADSCog+, zarówno w 6., jak i 12. miesiącu (różnica w 12. miesiącu to średnio 3,7 pkt.) [39].

Podobnie, jak w przypadku AD, wydaje się, że również w leczeniu VaD przyszłością będzie stosowanie terapii o różnych punktach uchwytu. W badaniach nad VaD niezwykle trudno jest osiągnąć czystość metodologiczną z uwagi na współistnienie różnych patologii w mózgach osób

starszych, a czysta VaD wydaje się stosunkowo rzadka.

### Inne zastosowania w zespołach otępiennych

W otępieniu czołowo-skroniowym nie znaleziono żadnego skutecznego sposobu leczenia, nawet o charakterze objawowym. Z nadzieją należy zatem przyjąć pierwsze doniesienia o możliwym pozytywnym wpływie cerebrolizyny. Wynika to najpewniej z jej, w pewnym sensie, uniwersalnego sposobu działania poprzez efekt podobny do działania czynników neurotroficznych. W 2015 roku opublikowano wyniki badania przeprowadzonego na zwierzętach, w transgenicznym modelu choroby Picka i otępienia czołowo-skroniowego, w którym stwierdzono, że cerebrolizyna obniża w mózgach zwierząt stężenie fosforylowanego białka *tau*, co poprawiało ich funkcje poznawcze [40].

### Uwagi praktyczne, problemy do rozwiązania

Stosowanie cerebrolizyny budzi coraz większe nadzieje, szczególnie w omówionych już wskazaniach, jak udar niedokrwienne, AD czy VaD, a także w leczeniu pourazowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Konieczne

jest jednak przeprowadzenie dalszych, dobrze zaplanowanych długofalowych badań, ponieważ nadal nierozwiązanym problemem jest wysokość dawki oraz czas trwania leczenia, a także schemat podawania leku. Zalecany sposób podawania leku oraz nieliczne przeciwwskazania przedstawiono w tabeli 1. Pewnym utrudnieniem w szerszym stosowaniu tego leku jest parenteralna droga podania. Objętości większe niż 5 ml, czyli te, co do których wykazano skuteczność działania, wymagają podania w rozcieńczeniu w soli fizjologicznej lub w 5% roztworze glukozy we wlewie dożylnym. U chorych ze schorzeniami przewlekłymi, takimi jak zespoły otepienne, wymaga to zorganizowania infuzji w warunkach domowych lub codziennego dowożenia chorych do gabinetu zabiegowego. Wysoki profil bezpieczeństwa tego leczenia nie powinien budzić oporów u personelu medycznego w ambulatoryjnym stosowaniu leku.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wysokiński A, Gruszczynski W. Neurotrofyny — aktualny stan wiedzy. *Post Psychiatr Neurol.* 2008; 17(4): 385–390.
2. Iulita MF, Cuellar AC. Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Trends Pharmacol Sci.* 2014; 35(7): 338–348, doi: 10.1016/j.tips.2014.04.010, indexed in Pubmed: 24962069.
3. Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, et al. Serum neurotrophins — a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging.* 2007; 28(9): 1436–1445, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.011, indexed in Pubmed: 16879899.
4. Diniz BS, Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular Med.* 2011; 13(4): 217–222, doi: 10.1007/s12017-011-8154-x, indexed in Pubmed: 21898045.
5. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol.* 2014; 71(1): 55–61, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4781, indexed in Pubmed: 24276217.
6. Forlenza OV, Miranda AS, Guimar I, et al. Decreased neurotrophic support is associated with cognitive decline in non-demented subjects. *J Alzheimers Dis.* 2015; 46(2): 423–429, doi: 10.3233/JAD-150172, indexed in Pubmed: 25737042.
7. Tuszyński MH. Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007; 21(2): 179–189, doi: 17545746, indexed in Pubmed: 10.1097/WAD.0b013e318068d6d2.
8. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2009; 15(3): 331–337, doi: 10.1038/nm.1912, indexed in Pubmed: 19198615.
9. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(32): 13 594–13 599, doi: 10.1073/pnas.0901402106, indexed in Pubmed: 19633196.
10. Richardson RM, Kells AP, Rosenbluth KH, et al. Interventional MRI-guided putaminal delivery of AAV2-GDNF for a planned clinical trial in Parkinson's disease. *Mol Ther.* 2011; 19(6): 1048–1057, doi: 10.1038/mt.2011.11, indexed in Pubmed: 21343917.
11. Zhang C, Chopp M, Cui Y, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res.* 2010; 88(15): 3275–3281, doi: 10.1002/jnr.22495, indexed in Pubmed: 20857512.
12. Francis-Turner L, Valousková V. Nerve growth factor and neurotrophic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci Lett.* 1996; 202(3): 193–196, indexed in Pubmed: 8848264.
13. Francis-Turner L, Valousková V, Mokry J. The long-term effect of NGF,  $\beta$ -FGF and Cerebrolysin on the spatial memory after fimbria-fornix lesion in rats. *J Neural Transm Suppl.* 1996; 47: 277, indexed in Pubmed: 8841975.
14. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc).* 2012; 48(Suppl A): 3–24, doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716, indexed in Pubmed: 22514792.
15. Zhang Li, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke.* 2013; 44(7): 1965–1972, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000831, indexed in Pubmed: 23696546.
16. Chen H, Tung YC, Li B, et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging.* 2007; 28(8): 1148–1162, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.036, indexed in Pubmed: 16859812.
17. Chohan MO, Li B, Blanchard J, et al. Enhancement of dentate gyrus neurogenesis, dendritic and synaptic plasticity and memory by a neurotrophic peptide. *Neurobiol Aging.* 2011; 32(8): 1420–1434, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.008, indexed in Pubmed: 19767127.
18. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R, et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2013; 91(2): 167–177, doi: 10.1002/jnr.23142, indexed in Pubmed: 23152192.
19. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016; 47(1): 151–159, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416, indexed in Pubmed: 26564102.
20. Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin. *Eur J Neurol.* 2011; 18(1): 59–68, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03092.x, indexed in Pubmed: 20500802.
21. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2006; 13(1): 43–54, doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01222.x, indexed in Pubmed: 16420392.
22. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(8): 1317–1327, doi: 10.1185/030079905X56565, indexed in Pubmed: 16083542.
23. Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, et al. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8(5): 583–591, indexed in Pubmed: 21679156.
24. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O, et al. Synergistic increase of serum BDNF in Alzheimer patients treated with cerebrolysin and donepezil: association with cognitive improvement in ApoE4 cases. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ijnp/pyw024, indexed in Pubmed: 27207906.
25. Gauthier S, Proaño JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015; 39(5–6): 332–347, doi: 10.1159/000377672, indexed in Pubmed: 25832905.
26. Panisset M, Gauthier S, Moessler H, et al. Cerebrolysin Study Group. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm (Vienna).* 2002; 109(7–8): 1089–1104, doi: 10.1007/s007020200092, indexed in Pubmed: 12111446.
27. Ruether E, Alvarez XA, Rainer M, et al. Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *J Neural Transm Suppl.* 2002(62): 265–275, indexed in Pubmed: 12456069.
28. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001; 16(5): 253–263, indexed in Pubmed: 11552768.
29. Bae CY, Cho CY, Cho K, et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48(12): 1566–1571, indexed in Pubmed: 11129744.
30. Xiao SF, Yan HQ, Yao PF, et al. Cerebrolysin Study Group. Efficacy of PPF 1070 (Cerebrolysin) in patients with Alzheimer's disease. *Clin Drug Investig.* 2000; 19(1): 43–53.

31. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FRJ, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010; 6(1): 1–10.e1, doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.003, indexed in Pubmed: 20129316.
32. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31(1): 225–236, doi: 10.3233/JAD-2012-121189, indexed in Pubmed: 22766770.
33. Ślawek J, Białecka MM. MRI of white matter in dementia in relation to cardiovascular risks: implications for diet and nutrition. In: Martin CR, Preedy VR, ed. *Diet and nutrition in dementia and cognitive decline*. Elsevier, Amsterdam 2015: 423–433.
34. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, et al. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*. 2015; 138(Pt 3): 761–771, doi: 10.1093/brain/awu393, indexed in Pubmed: 25595145.
35. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672–2713, doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496, indexed in Pubmed: 21778438.
36. Chen N, Yang Mi, Guo J, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1): CD008900, doi: 10.1002/14651858.CD008900.pub2, indexed in Pubmed: 23440834.
37. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, et al. Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20(4): 310–318, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012, indexed in Pubmed: 20656516.
38. Muresanu DF, Alvarez XA, Moessler H, et al. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration. *J Neurol Sci*. 2008; 267(1–2): 112–119, doi: 10.1016/j.jns.2007.10.016, indexed in Pubmed: 18048059.
39. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA Trial (A randomized trial of efficacy, 12 months international double-blind Actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of Actovegin in post-stroke cognitive impairment. *Stroke*. 2017; 48(5): 1262–1270, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321, indexed in Pubmed: 28432265.
40. Rockenstein E, Ubhi K, Mante M, et al. Neuroprotective effects of Cerebrolysin in triple repeat tau transgenic model of Pick's disease and fronto-temporal tauopathies. *BMC Neurosci*. 2015; 16: 85, doi: 10.1186/s12868-015-0218-7, indexed in Pubmed: 26611895.