


Церебролизин®

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

- ✧ Ургентная нейропротекция
- ✧ Пролонгированная нейрорегенерация



Клиническое применение
при травматическом повреждении
ГОЛОВНОГО МОЗГА



Церебролизин® (CEREBROLYSIN®)

Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролизину (пептидного препарату, який виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, особливо хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту, травматичні пошкодження головного мозку (станції після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозгові травми, сотрясение мозку). **Противопоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжелі порушення функції нирок. **Побочні реакції.** Побочні реакції в зв'язі з терапією препаратом Церебролизин® відзначаються рідко (>1/10000 – <1/1000) або мають одиничні випадки (<1/10000). При дуже швидкому введенні можливі головокружіння, тремор, головна біль, почуття жару, посилене потоотделение, зуд, можливі макулопапулезна сыпь, крапивница, почервоніння шкіри, одышка та біль в грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролизин® стимулює диференціацію кліток та активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну та синаптичну пластичність, що сприяє покращенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрим'язисто. Длительність курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, якою він страждає, та його віку. Частіше рекомендується продовжити курс лікування протягом 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують до тих пор, поки спостерігається покращення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія звільнення.** По рецепту. **Повна інформація міститься в інструкції по медичному застосуванню препарату.** **Інформація для фахівців в області охорони здоров'я.** Р.с. МЗ України: №UA/9989/01/01 от 18.03.2014.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА	4
СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (НТФ) И ГЕНА «SONIC HEDGEHOG» (Shh) КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТПГМ	6
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА	7
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА	9
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА	15
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА	21
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА И ДОЗИРОВКЕ	22
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	23

ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Основное лечение

Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Лечение черепно-мозговой травмы в острый период направлено на минимизацию вторичных повреждений и обеспечение жизненно важных функций пациентов. Оно также предназначено для подготовки пациентов к эффективному восстановительному лечению после завершения острого периода заболевания.

Общие меры по ведению больного с травмой головного мозга включают:

Начальную интенсивную терапию для стабилизации состояния пациента, в том числе хирургическое вмешательство

Лечебные мероприятия в остром периоде для минимизации вторичных повреждений: искусственная вентиляция легких, контроль внутричерепного и церебрального перфузионного давления, предупреждение отека мозга, а также назначение успокоительных, противоконвульсионных и противоэпилептических средств

Лечение в реабилитационном центре



Стандартная тактика ведения больных с травматическим повреждением головного мозга

^{1,2} Современный опыт лечения больных с острой черепно-мозговой травмой показывает, что терапевтические методы должны быть одновременно нацелены на различные патологические механизмы (мультиmodalный подход), а не сосредоточены только на одной терапевтической мишени. Междисциплинарный и организованный процесс с участием специалистов из различных областей медицины (включая неотложную помощь, диагностическую визуализацию, хирургию и фармакотерапию) является наиболее эффективным для оптимального восстановления после травм головного мозга. То же самое можно сказать о выборе и применении дополнительных медикаментозных методов лечения, которые должны сочетать быстрое начало нейропротективного действия со стимуляцией естественных репаративных процессов в поврежденном мозге.

Ожидаемые преимущества дополнительной мультиmodalной терапии травматического повреждения головного мозга:

Защита клеток мозга от вторичного повреждения и гибели

Особый механизм действия, направленный на патологические и/или репаративные процессы

Безопасность использования

Стимуляция/усиление природных восстановительных процессов

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (НТФ) И ГЕНА «SONIC HEDGEHOG» (Shh) КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТПГМ

Нейротрофические факторы являются важными регуляторными молекулами в рамках нервной системы. Основными физиологическими функциями НТФ являются:

- регуляция процессов, лежащих в основе развития ЦНС
- сохранение надлежащего фенотипа зрелой нервной ткани и регуляция процессов пластичности
- регуляция эндогенных механизмов защиты пораженной/поврежденной нервной ткани

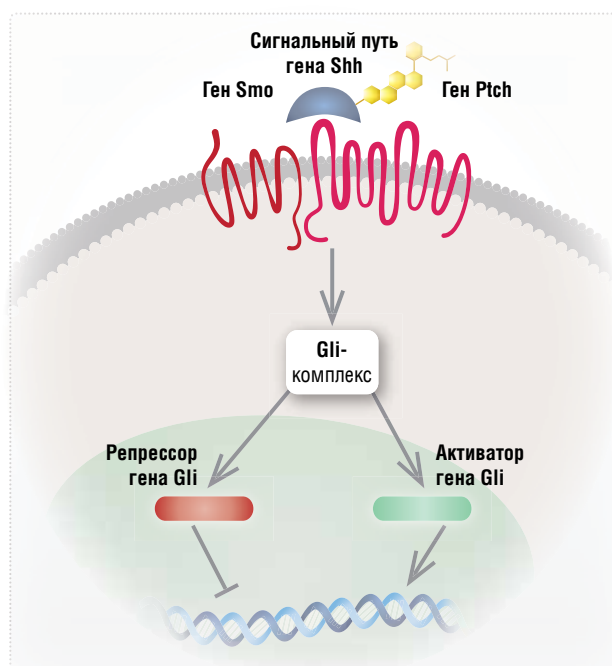


Рис. 1. Функции НТФ в нервной ткани

Shh-сигналинг отвечает за запуск дифференцировочных механизмов восстановления нервной ткани после повреждения

Его основная функция – стимуляция дифференцировочной генной экспрессии, лежащей в основе восстановления нервной ткани

^{3,4,5} Средства, способные модулировать сигнальные пути НТФ и Shh, являются терапевтическими мишенями в развитии новых видов мультимодальной терапии неврологических заболеваний



Комплекс генов Gli – транскрипционные факторы, которые активируются по сигнальному пути гена Shh и отвечают за экспрессию дифференцировочных генов, лежащую в основе естественных восстановительных процессов

Рис. 2. Путь сигнальной трансдукции гена Shh

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Церебролизин® имитирует действие естественных нейротрофических факторов

Церебролизин® является нейропептидным препаратом, действующим подобно нейротрофическим факторам; в нем содержатся несколько фрагментов нейротрофических факторов, которые имитируют действие неповрежденных НТФ и стимулируют нейротрофические сигнальные пути.

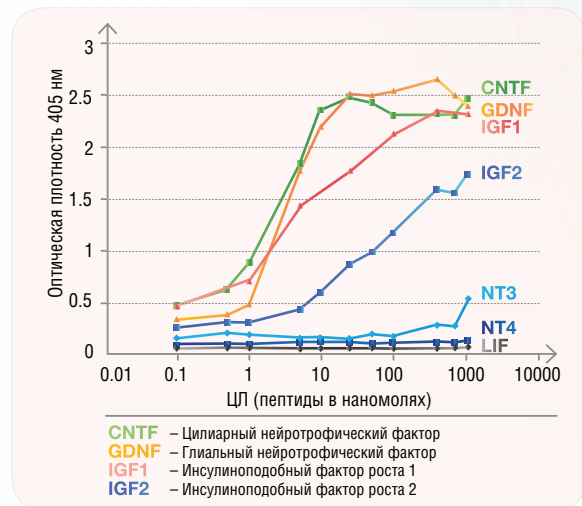


Рис. 3. Фрагменты НТФ, выявленные в Церебролизине

Церебролизин® стимулирует эндогенную выработку важных нейротрофических факторов

Стимулируя нейротрофические сигнальные пути, Церебролизин® усиливает естественную защитную реакцию нервной ткани на повреждение, включающую в себя увеличение выработки эндогенных НТФ^{7,8,9,10}.

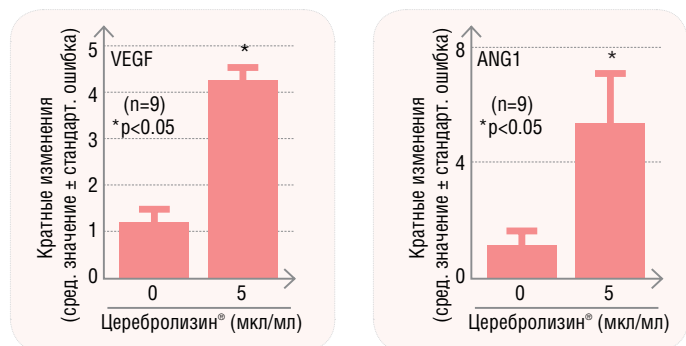


Рис. 4. Церебролизин® усиливает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ангиопоэтина-1 (ANG-1) в клетках эндотелия мозга (на графиках показаны уровни мРНК в эксперименте *in vitro*).

(М. Чопп, неопубликованные данные)

Церебролизин® стимулирует сигнальный путь гена Shh

Стимулирование сигнального пути гена Shh является ключом к инициации процессов восстановления после ТПГМ. Церебролизин® активирует сигнальный путь гена Shh, что приводит к усилению природных восстановительных процессов (рис. 5).

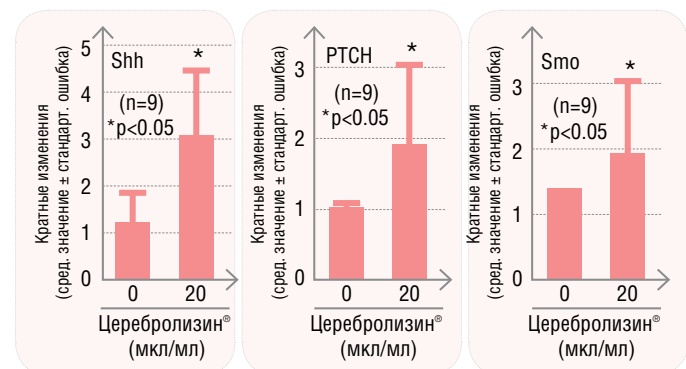


Рис. 5. Церебролизин® стимулирует экспрессию компонентов сигнального пути Shh в нервных клетках-предшественниках (на графиках показаны уровни мРНК в эксперименте *in vitro*).

(Жанг и соавт., 2013)

Церебролизин® имитирует действие нейротрофических факторов

Церебролизин® является нейротрофическим мультимодальным препаратом, действующим путем стимулирования сигнальных путей нейротрофических факторов и Shh.^{12,13} Церебролизин® регулирует процессы апоптоза и проявляет плеiotропные нейропротективные свойства на экспериментальных моделях неврологических нарушений. Церебролизин® усиливает естественные процессы восстановления и ремоделинга нейроваскулярной единицы, что обеспечивает долгосрочные функциональные улучшения.



Рис. 6. Церебролизин® стимулирует НТФ-сигналинг и Shh-сигналинг, что ведет к ускорению восстановления мозга после повреждения

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА ЭКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

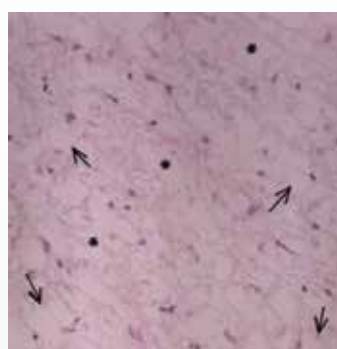
Об актуальности темы фармакологического лечения ТПГМ на основе Церебролизина можно судить по результатам научных исследований, которые доказывают значение Церебролизина в улучшении клинически значимых аспектов:

Диффузное аксональное повреждение головного мозга:
защита аксональных волокон и стимуляции ремиелинизации

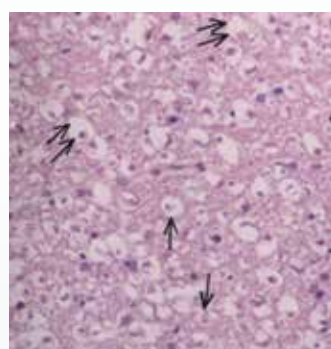
Повреждение гемэнцефалического барьера (ГЭБ):
повышение целостности микроциркуляторного русла и улучшение кровоснабжения коры головного мозга

Нарушение функций и восстановительного потенциала гиппокампа:
защита нейрогенной активности в гиппокампе

Нарушение сенсомоторных и когнитивных функций:
стимуляция восстановительных процессов в поврежденном участке мозга



Церебролизин®



Церебролизин® защищает аксональные волокна и стимулирует ремиелинизацию

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) является одним из самых распространенных и пагубных видов черепно-мозговой травмы. Связанное с ней повреждение тканей распространяется на большем протяжении, чем при фокальном повреждении головного мозга. Поэтому лечение, способное обеспечить защиту аксональным путям от дистрофии после ТПГМ, может минимизировать ущерб, связанный с ДАП, и стимулировать восстановление функций.^{15,16} Церебролизин® показал свою способность защищать аксональные структуры на экспериментальных моделях с повреждениями ЦНС (рис. 7).

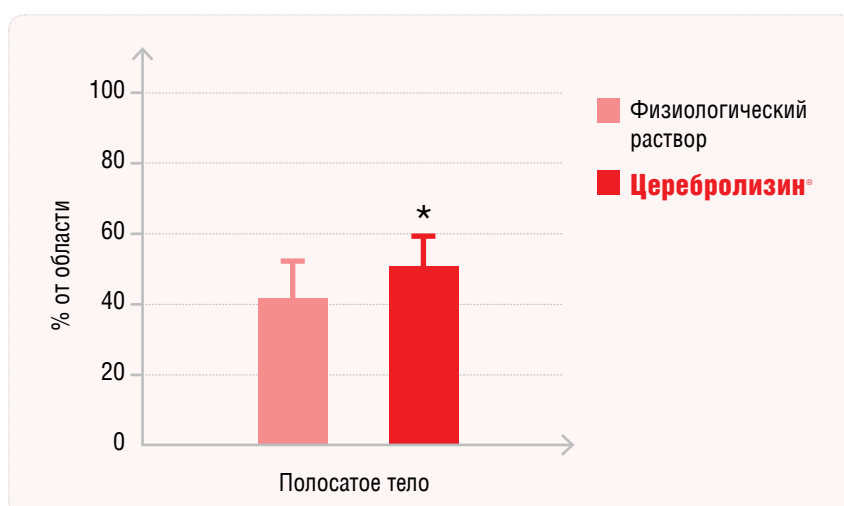
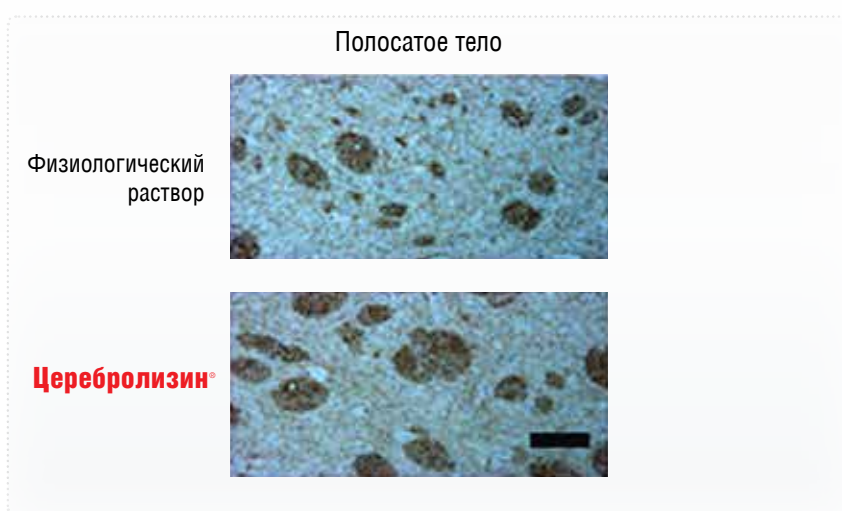
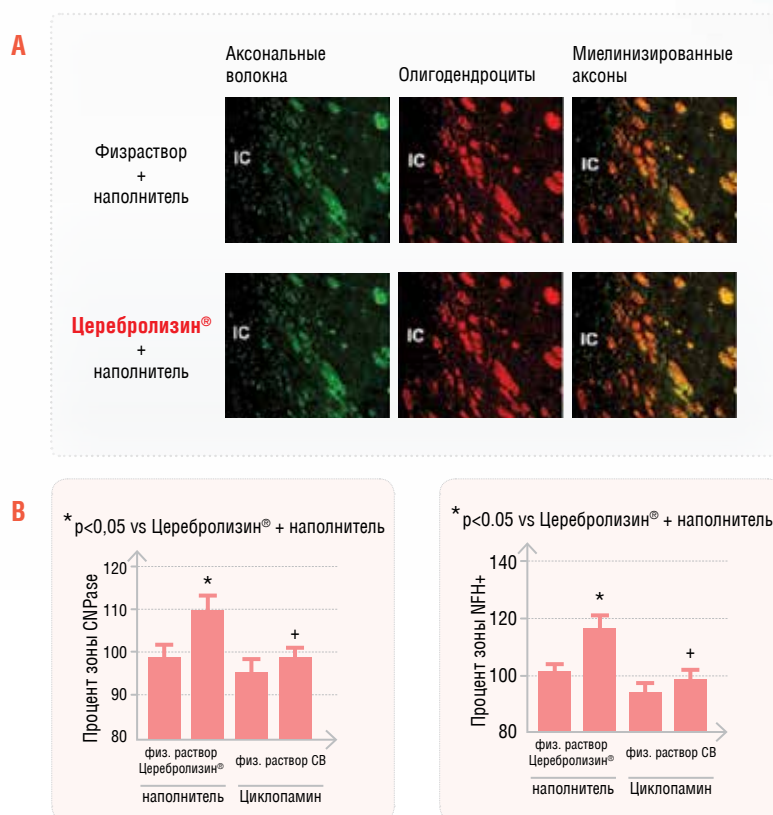


Рис. 7. ¹⁶Нейропротективное действие Церебролизина при повреждении аксонов у животных моделей через 14 дней после закрытой черепно-мозговой травмы. * $p < 0,05$ против физиологического раствора. Данные представляют медиану \pm CO (стандартное отклонение). $n=10$ (крыс/на группу)

¹¹Процессы ремиелинизации необходимы для сохранения функций в пострадавших участках. Церебролизин® продемонстрировал способность стимулировать ремиелинизацию посредством Shh-сигналинга (рис. 8).



А. Иммунофлуоресцентные изображения тяжелой цепи нейрофиламентов (NFH; зеленый цвет обозначает аксональные волокна) и CNPase (красный цвет обозначает олигодендроциты) на границе ишемической зоны у животных, получавших физиологический раствор (вверху) и Церебролизин® (внизу).

В. Количественные данные по процентному содержанию миелинизированных аксональных структур в мозолистом теле и терминальной пластинке относительно соответствующих противоположных участков.

Сокращения:

IC – середина ишемической зоны; CNPase – 3'-фосфодиестераза 2',3'-циклических нуклеотидов; BrdU – бромдеоксиуридин; NFH – тяжелая цепь нейрофиламентов

Рис. 8. ¹¹Образование миелинового слоя олигодендроцитов и аксонов травмированного мозга. Циклопамин (специфический ингибитор гена Shh) устраняет стимулированные Церебролизином процессы ремиелинизации

Церебролизин® восстанавливает целостность и проходимость микроциркуляторного русла

Повреждение мозговой ткани разрушает ГЭБ, что приводит к отеку, повышению внутричерепного давления, снижению перфузии в пораженной ткани и обширному вторичному повреждению головного мозга. ^{16,17}Церебролизин® продемонстрировал способность восстанавливать целостность ГЭБ и улучшать кровоток по сосудам коры головного мозга на модели закрытой травмы черепа. По сравнению с группой, получавшей физиологический раствор, лечение Церебролизином значительно увеличило область перфузии ФИТЦ-декстрана в коре (рис. 9).

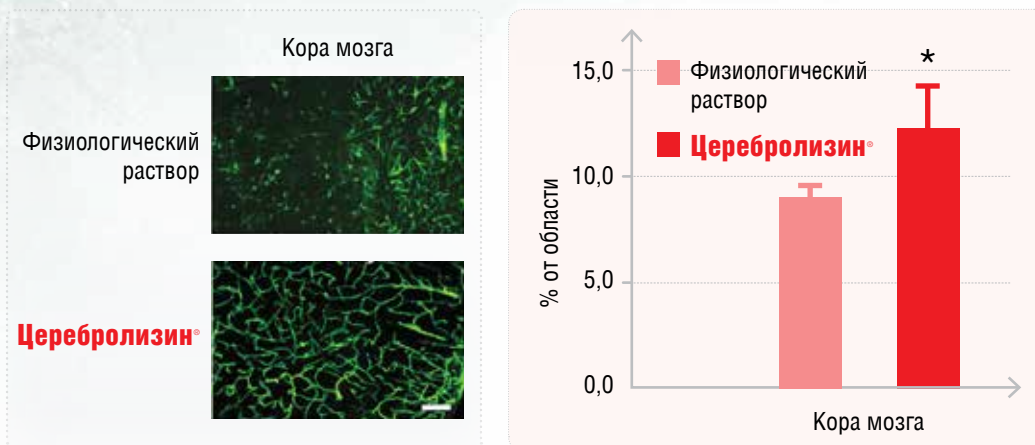


Рис. 9. ¹⁶Церебролизин® значительно увеличивает перфузию коры головного мозга. Процент области перфузии ФИТЦ-декстрана показан на гистограмме. Масштабная метка = 50 μ m. * $p < 0,05$ по сравнению с физиологическим раствором. Данные представляют медиану \pm стандартное отклонение, $n = 8$ (крыс/на группу)

Церебролизин® защищает нейрогенную деятельность гиппокампа от нарушений

Травма может оказать негативное воздействие на нейрогенную активность зубчатой извилины гиппокампа. Это может быть причиной нарушения долгосрочных восстановительных процессов в когнитивной сфере, поскольку они зависят от потенциала самовосстановления травмированного мозга. Нейрорепаративное лечение должно стимулировать нейрогенную активность мозга взрослого человека в целях поддержки восстановления после ТПГМ. ¹⁶При исследованиях на животных через 14 дней после ТПГМ Церебролизин® продемонстрировал способность значительно сокращать потери нейрональных клеток в зубчатой извилине и СА-3-области гиппокампа (Cornu Ammonis-3) у экспериментальной модели закрытой мозговой травмы (рис. 10). Эти данные позволяют предположить, что Церебролизин® способен уменьшать когнитивный дефицит, развивающийся в остром периоде ТПГМ.

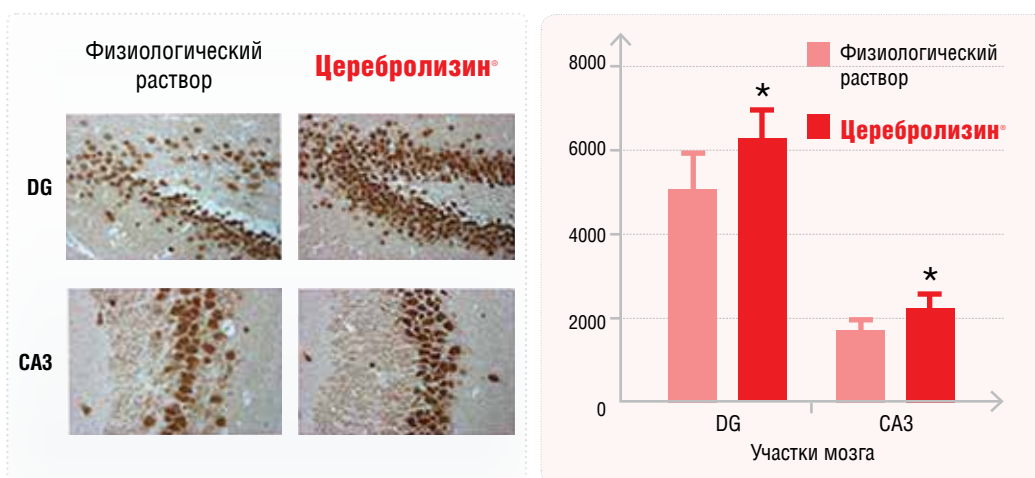


Рис. 10. ¹⁶Влияние Церебролизина на потерю нейрональных клеток после закрытой травмы черепа (окрашивание ядер нейронов по иммуногистохимическому методу NeuN). Количество нейрональных клеток показано на гистограмме. Данные по DG (зубчатая извилина) и СА-3 представляют медиану \pm стандартное отклонение, $n=10$ (крыс/на группу)

Церебролизин® стимулирует естественные восстановительные процессы после ТПГМ, что приводит к улучшению функционального исхода

¹⁶Для оценки памяти, пространственной ориентации и функций обучения у животных с закрытой травмой черепа использовался модифицированный тест водного лабиринта Морриса. Животные, получавшие лечение Церебролизином, продемонстрировали значительное функциональное преимущество в запоминании оптимального пути, ведущего к платформе, по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор. Функции ориентации в пространстве и обучения значительно улучшились у животных, получавших Церебролизин®. Эти результаты свидетельствуют о том, что Церебролизин® улучшает восстановление когнитивных функций в ранний период после травмы (рис. 11–12).

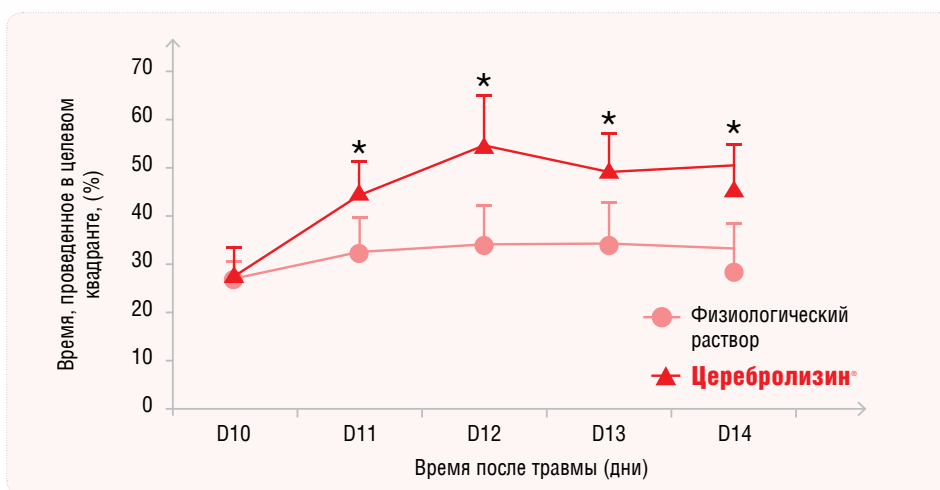


Рис. 11. ¹⁶Процентное отношение времени, проведенного в целевом квадранте. Лечение Церебролизином значительно увеличило количество времени, проведенного крысами в целевом квадранте на 11, 12, 13 и 14-й день по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор ($p < 0,05$)

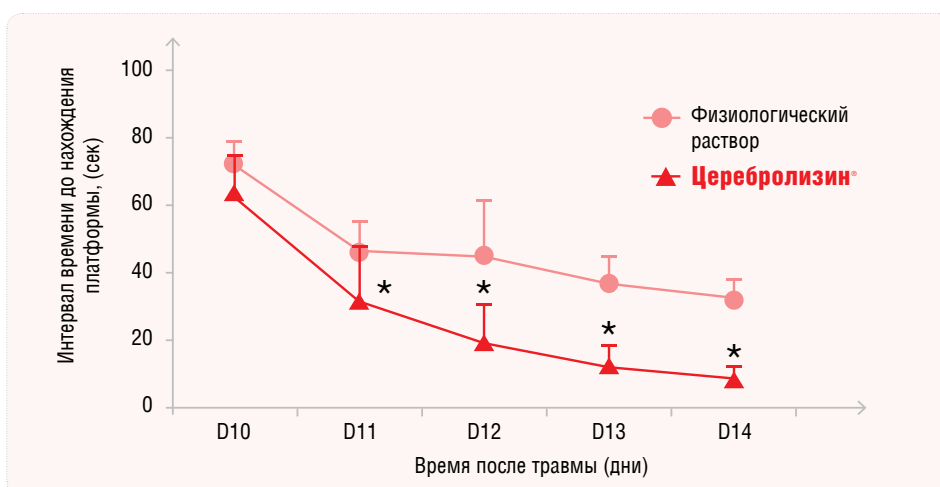


Рис. 12. ¹⁶Интервал времени до нахождения скрытой платформы. По сравнению с группой, получавшей физиологический раствор, крысы, получавшие Церебролизин®, показали значительное сокращение интервала времени до нахождения скрытой платформы на 11–14-й день после ТПГМ ($p < 0,05$)

¹⁶Для оценки сенсомоторной функции животных с закрытой травмой черепа использовались тесты на отрыв липкой ленты (Adhesive-patch Removal Test), соскальзывания Эрнандеса-Шалерта и оценка неврологического статуса – модифицированная шкала mNSS (modified Neurological Severity Score) (рис. 13). Во всех этих тестах животные, получавшие Церебролизин[®], показали значительно лучшие результаты, чем контрольные животные. В сочетании эти положительные показатели сенсомоторных и когнитивных функций позволяют предположить, что лечение Церебролизином оказывает общее положительное влияние на восстановление в острый период после ТПГМ.

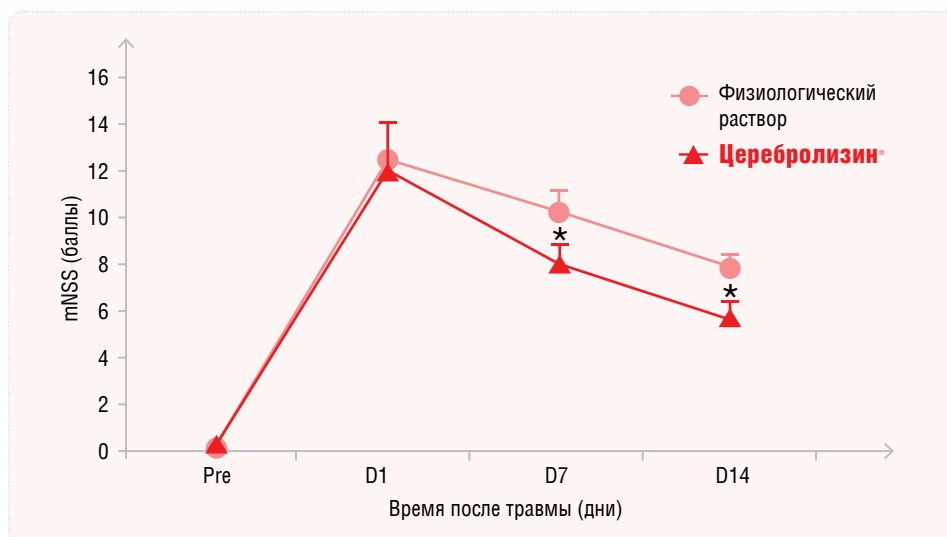


Рис. 13. ¹⁶На 7-й и 14-й день у крыс, получавших Церебролизин[®] через 1 ч после закрытой травмы черепа, наблюдалось значительное улучшение показателей по шкале mNSS (то есть уменьшение баллов mNSS) по сравнению с контрольными крысами, получавшими физиологический раствор ($p < 0,05$)

Сложность черепно-мозговой травмы требует лечения, которое действует одновременно на многих разных уровнях патофизиологии ТПГМ. Комплексный механизм действия Церебролизина – его нейрорегенеративные и нейропротективные свойства – обуславливает улучшение функциональных исходов, наблюдаемое при моделировании черепно-мозговых травм.

Роль и терапевтическое значение Церебролизина в лечении ТПГМ, похоже, являются результатом двух основных элементов, составляющих его комплексный механизм действия:

Ранняя стимуляция нейротрофического регулирования в поврежденной ткани, приводящая к быстрому нейропротективному действию

и

Поддержка естественных восстановительных механизмов, приводящая к постепенной структурной перестройке нейроваскулярной единицы

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Симптомы ТПГМ разнородны, и дефекты у пациентов с той же причиной повреждения могут значительно отличаться. Шансы на выздоровление после ТПГМ увеличиваются с должным применением комплексного терапевтического подхода в рамках организованной системы медицинской помощи при ТПГМ. Мультиформальная нейротрофическая терапия может с успехом применяться как в острой фазе, так и на восстановительном этапе лечения ТПГМ.

Результаты клинических исследований показывают, что лечение Церебролизином способствует более быстрому функциональному восстановлению и реабилитации пациента с ТПГМ. Оптимальное соотношение риск/польза создает возможность для немедленного начала и безопасного продолжения лечения.

Несколько клинических исследований были проведены с использованием Церебролизина в лечении ТПГМ. Все эти исследования были разработаны как проспективные, рандомизированные, плацебо-контролируемые, двойные слепые исследования, кроме открытых исследований, выполненных Альваресом и соавт. и Вонгом и соавт. Во всех случаях, за исключением исследований Хи и соавт. и Вонга и соавт., Церебролизин® вводили в качестве дополнительного лечения к стандартной медицинской помощи при ТПГМ.¹⁸⁻²³ Эффективность Церебролизина в лечении острой ТПГМ изучалась в исследованиях, где его введение начиналось в течение 48 часов после травмы. Продолжительность лечения составляла от 7 до 28 дней.^{24,25} Лечение после купирования острых симптомов проводилось в двух исследованиях, в которых его начинали либо через 23 дня, либо через 21 месяц после травмы.²⁶ Общие сведения об использовании Церебролизина в лечении ТПГМ недавно были опубликованы Альваресом и соавт. (2013 г.).



Преимущества лечения Церебролизином в острый период ТПГМ

²⁰Клиническое улучшение наблюдалось у пациентов в исследовании, проведенном Хи и соавт. Церебролизин® вводился внутривенно капельно в суточной дозе 10–30 мл в день, 5 дней в неделю в течение 4 недель. Динамика состояния оценивалась по шкале комы Глазго (ШКГ). 48 из общего числа пациентов 82 получали лечение Церебролизином в пределах 2–8 часов после травмы. На 28-й день (конечная точка исследования) статистически значимое действие Церебролизина состояло в улучшении сознания, более быстром уменьшении паралича, афазии и других расстройств функций мозга. По истечении 4 недель лечения улучшение состояния наблюдалось у статистически большего числа пациентов (93,7%) группы, получавшей Церебролизин®, по сравнению с контрольной группой (80,0%) (рис. 14).^{18,19,21,22} Об аналогичном благоприятном воздействии, которое оценивалось по шкале комы Глазго, сообщалось в исследованиях Чжоу и Янга (1993), Фэй и Йим (1992), Кенига и соавт. (2006) и Вонга и соавт. (2005).

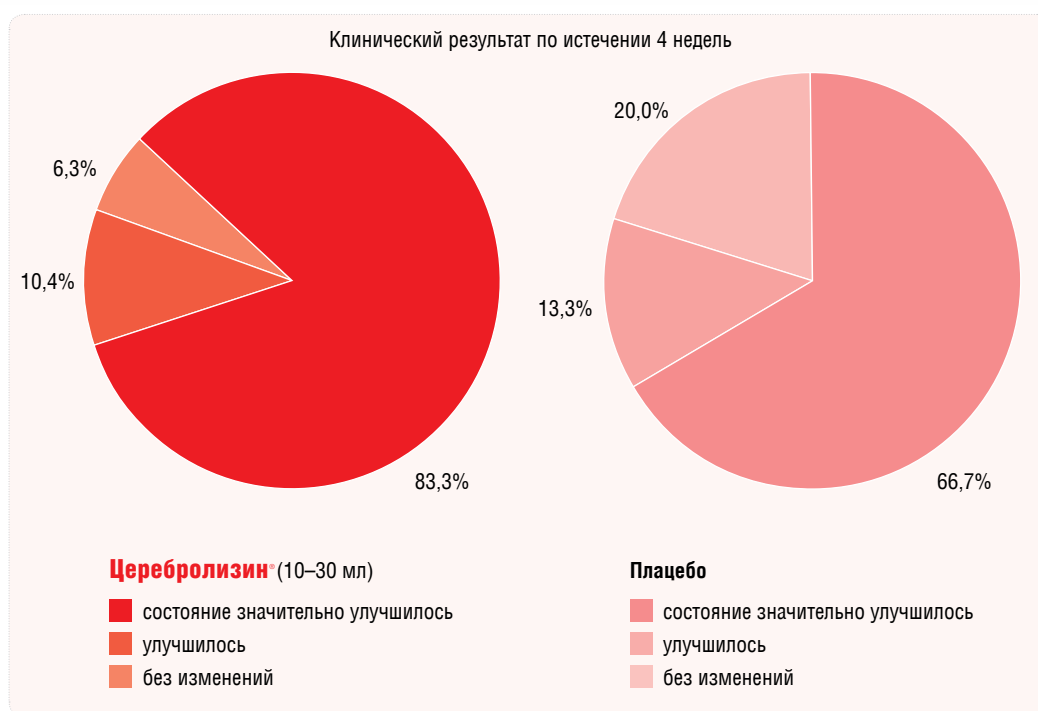


Рис. 14. ²⁰Клинический результат по истечении 4 недель лечения Церебролизином

У пациентов, получающих Церебролизин®
в составе экстренной терапии ТПГМ,
улучшается клинический результат

^{21,23}В когнитивной сфере пациенты, получавшие Церебролизин®, показали с течением времени достоверно лучшие результаты по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, соответственно оценке результатов по шкале Короткого синдромального теста (SST), Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и по скрининговой шкале для оценки когнитивных способностей (CASI). В исследовании, проведенном Кенигом и соавт. (2006), наибольшая разница между исследовательскими группами появилась не позднее чем через 2 недели после травмы (рис. 15). Церебролизин® вводился в течение 21 дня в суточной дозе 50 мл.



Рис. 15. ⁴Церебролизин® улучшает показатели лечения когнитивных расстройств в острой фазе лечения ТПГМ. Результаты Короткого синдромального теста. Положительная тенденция лечения продолжалась в период последующего наблюдения до 42 дней после травмы

²³В 2013 году Чен и соавт. в рамках рандомизированного клинического исследования изучили влияние Церебролизина на восстановление когнитивных функций после легкого травматического повреждения головного мозга. Тридцать два пациента с легкими ТПГМ были случайным образом распределены по группам на получение Церебролизина (один раз в день внутривенно капельно по 30 мл Церебролизина в течение 5 дней) или плацебо (доза и режим введения физиологического раствора — как в группе Церебролизина). Основными критериями эффективности были отличия в когнитивных функциях, включая оценки по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и по скрининговой шкале для оценки когнитивных способностей (CASI), между исходным уровнем и первой четвертой и семнадцатой неделями.

Тридцать два пациента завершили исследование. По обеим шкалам, MMSE и CASI, пациенты, получавшие Церебролизин®, показали лучшую когнитивную деятельность, чем группа плацебо (рис. 16 и 17). Наиболее значимой разницы в результатах в пользу лечения Церебролизином наблюдалась на 12-й неделе по оценкам шкалы CASI.

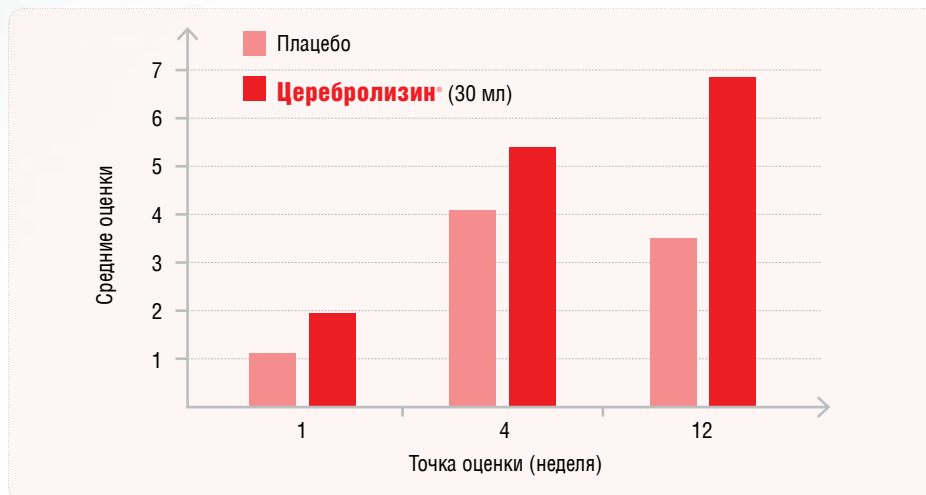


Рис. 16. ²³Результаты оценки когнитивной функции по шкале MMSE. Длительность лечения: 5 дней

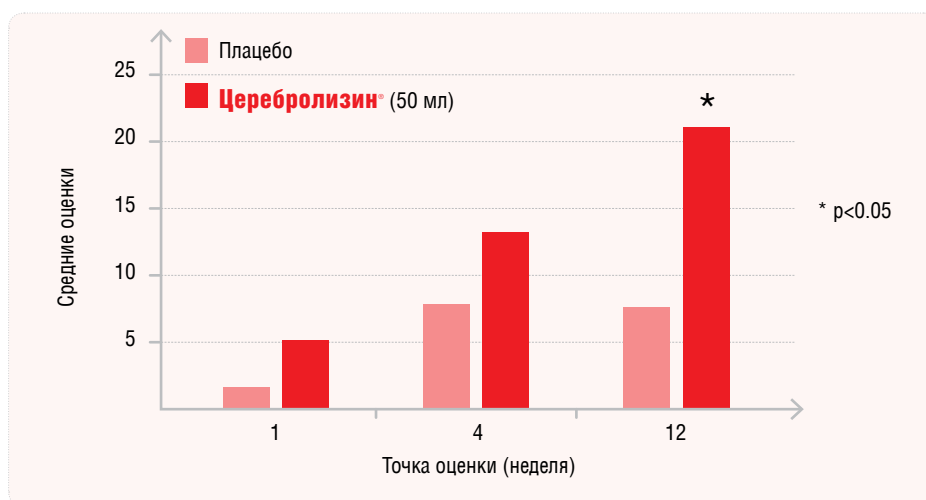


Рис. 17. ²³Результаты оценки когнитивной функции по шкале CASI. Длительность лечения: 5 дней.

Церебролизин® улучшает когнитивную деятельность пациентов после травмы головного мозга, что ускоряет функциональное восстановление в рамках программы ранней реабилитации

Преимущества лечения Церебролизином в периоде реабилитации

Лечение Церебролизином в посттравматическом периоде может ускорить реабилитацию после ТПГМ, поскольку модулированные им естественные процессы восстановления продолжают быть активными еще долгое время. Восстановление происходит путем ремоделирования поврежденных нейроваскулярных единиц и синаптической пластичности, управляемых внешними и внутренними факторами.²⁴ В пилотном исследовании Альварес и соавт. изучали воздействие Церебролизина на результаты ЭЭГ, когнитивную деятельность и клинический результат при лечении после острого периода ТПГМ. Церебролизин® (30 мл/сутки) вводился пациентам со средним исходным результатом по шкале комы Глазго в 6,1 балла в течение 4 недель, а лечение начиналось в течение 23 дней после травмы. Продолжительность исследования для каждого пациента составила 32 дня. Эффективность оценивалась по динамике результатов в Коротком синдромальном тесте, по шкале исходов Глазго и ЭЭГ (в начале исследования и после лечения Церебролизином), которые измерялись (в среднем) через 3 месяца после лечения. Введение Церебролизина привело к значительному снижению отношения мощностей ЭЭГ $[(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)]$. Это активирующее действие не зависело от длительности и степени тяжести фазы после купирования острых симптомов и снова возвращалось к исходному уровню через 3 месяца после лечения. Значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем наблюдалось также в результатах клинических исходов (шкала комы Глазго) и когнитивной деятельности (Короткий синдромальный тест). Как правило, Церебролизин® действовал на уровнях исполнения и скорости обработки информации, которые являются наиболее пострадавшими функциями у больных с черепно-мозговой травмой. Значимые корреляции были обнаружены между улучшением когнитивных функций (Короткий синдромальный тест) и улучшением показателей ЭЭГ (результаты по отношению мощностей).

²⁵Изменения в количественных показателях ЭЭГ, отношении мощностей и его корреляции с тяжестью травмы с течением времени были дополнительно исследованы у 39 пациентов с ТПГМ. Церебролизин® (30 мл/сутки) вводили в течение 4 недель, а лечение начиналось через 21 месяц (в среднем) после травмы. Продолжительность исследования для каждого пациента (средний изначальный результат по шкале комы Глазго = 5,4 балла) составила 30 дней. У пациентов, получавших Церебролизин®, биоэлектрическая активность мозга улучшилась через 1 месяц лечения, и это улучшение не зависело от длительности или степени тяжести болезни (рис. 18).

**Стимулируя биоэлектрическую активность мозга,
Церебролизин® улучшает клинические
результаты долгосрочной реабилитации
пациентов после ТПГМ**

Это активирующее воздействие коррелирует с функциональным улучшением при выполнении задач, связанных с вниманием и памятью. Очевидно, что позитивный эффект от лечения черепно-мозговой травмы Церебролизином может сохраняться **более 12 месяцев**.

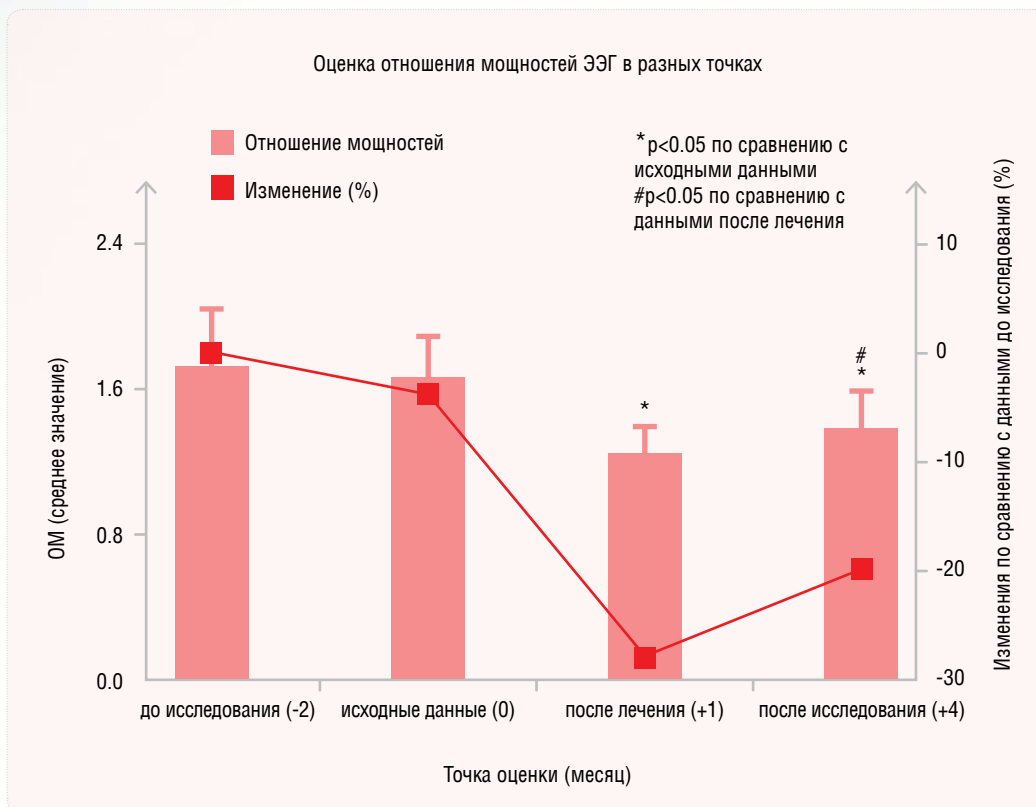


Рис. 18. ²⁵Результаты (медиана ± стандартная ошибка) по отношению мощностей (ОМ) электроэнцефалографии (ЭЭГ) до и во время 4-недельного лечения Церебролизином у больных с черепно-мозговой травмой. Столбцы показывают абсолютные значения в каждый момент времени; соединительная линия показывает относительное процентное изменение по сравнению со значениями до исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

Данные рандомизированных контролируемых клинических и постмаркетинговых исследований и база данных фармакологического надзора компании «ЭВЕР Нейро Фарма» подтверждают оптимальный профиль клинической безопасности Церебролизина.

При применении Церебролизина в сочетании с антидепрессантами или ингибиторами моноаминоксидазы следует учитывать возможный аддитивный синергизм. В этом случае рекомендуется снизить дозу антидепрессанта.

Основываясь на научных и клинических данных, а также на токсикологическом профиле, можно заключить, что Церебролизин® не оказывает вреда при его правильном, согласно инструкции, применении.

**В лечении ТПГМ Церебролизин® обеспечивает
объективные клинические преимущества,
значительно превосходящие возможные риски**



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА И ДОЗИРОВКЕ

ЛЕЧЕНИЕ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД:

начинается как можно раньше (оптимальное начало лечения – в течение 6 часов после ТПГМ) и продолжается, пока пациент получает интенсивную терапию

- рекомендованная доза: 10–50 мл в день
- длительность лечения: до 10 дней

ЛЕЧЕНИЕ В РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД:

Лечение в ранний реабилитационный период:

начинается сразу после острого периода, чем создает терапевтический мостик между терапией острого периода и программой реабилитации

- рекомендованная доза: 10–30 мл в день
- длительность лечения: до 20 дней после ТПГМ

Лечение в поздний реабилитационный период:

способствует выполнению программы реабилитации

- рекомендованная доза: 10–30 мл в день
- длительность лечения: на протяжении программы реабилитации
- схема лечения: 5 дней в неделю в течение 4 недель (один курс лечения); до 4 курсов в год

Лечение в поздний реабилитационный период с диагностированным когнитивным отклонением или деменцией:

начинается непосредственно после установления диагноза

- рекомендованная доза: 10–30 мл в день
- длительность лечения: определяется индивидуально, в зависимости от клинической ситуации
- схема лечения: 5 дней в неделю в течение 4 недель (один курс лечения); до 4 курсов в год

ЛИТЕРАТУРА

1. Maas A., Roozenbeek B., Manley G. T., Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments, *Neurotherapeutics* 2010;Jan;7(1):115-26
2. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein B., Schäbitz W. R., Toward a multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke, *Stroke* 2006;37:1129-1136
3. Gould T. W. and Oppenheim R. W., Motor Neuron Trophic Factors: Therapeutic Use in ALS?, *Brain Res Rev* 2011;June24;67(1-2):1-39
4. Muresanu D., *Neurotrophic Factors* 2003; Libripress SRL, Bucharest
5. Finklestein S. P. and Ren J. M., *Growth factors as treatments for stroke, Brain Repair After Stroke*, Cambridge University Press 2010
6. Chen H., Tung Y. C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis, *Neurobiology of Aging* 2007;28(8):1148-11623
7. Alvarez A., Sampedro C., Cacabelos R., Linares C., Aleixandre M., García-Fantini M. and Moessler H., Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:867-872
8. Selianina N. V., Karakulova I. V., The effect of neurotrophic treatment on the activation of reparative processes in patients with acute traumatic brain injury, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2012;112(5):46-9; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 201;Feb;11(1):40-9
9. Menon P. K., Muresanu D. F., Sharma A., Mössler H., Sharma H. S., Cerebrolysin, a mixture of neurotrophic factors induces marked neuroprotection in spinal cord injury following intoxication of engineered nanoparticles from metals.
10. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnestock M., Doppler E., Novak P., Moessler H. and Masliah E., Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease, *Journal of Neuroscience Research* 2013;91:167-177
11. Zhang L., Chopp M., Meier D. H., Winter S., Wang L., Szalad A., Lu M., Wei M., Cui Y., Zhang Z. G., Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke, *Stroke*; 2013 May 21; [Epub ahead of print]
12. Bornstein N., Poon W. S., Allegri R. F., Guekht A., Masliah E., Diez-Tejedor E., Thome J., Doppler E., Cerebrolysin: a review of a neurotrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders, *Drugs of Today* 2012, 48(Supplement A):43-61
13. Chopp M. and Li Y., Stimulation of plasticity and functional recovery after stroke- cell-based and pharmacological therapy, *European Neurological Review*. 2011;6(2):97-100
14. Abdelaziz O. S., Elbanna Y. M., Elnaggar A. M., Mourad C. M., Mohammad S. A., Effects of neuropeptide derivative FPF 1070 (cerebrolysin) administration on experimental acute spinal cord injury. *Pan Arab Journal of Neurosurgery* 2007;April;Vol11;No.1
15. Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z. G., Doppler E., Mahmood A., Xiong Y., Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury, *J Neurosurg* 2013;118:1343-1355
16. Hartbauer M., Hutter-Paie B., Windisch M., Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons, *J Neural Transm* 2001;108:581-592
17. Sharma H. S., Zimmermann-Meinzingen S., Johanson C. E., Cerebrolysin reduces blood-cerebrospinal fluid barrier permeability change, brain pathology, and functional deficits following traumatic brain injury in the rat, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010;1197:1-13
18. Zhou D., Yang S., Effects of cerebrolysin on acute brain injury patients, *Zhong Hua Chuang Shang* 1993;9:289-90
19. Fei Z., Yim S., Change of free radicals in the plasma of patients with craniocerebral trauma and therapeutical effect of cerebrolysin, *Chinese J Nervous Mental Dis* 1992;18:6-10
20. He J., Fan J., Geng S., Efficacy of cerebrolysin in acute brain trauma, *Chinese J Clin Practical Med* 2002;4:71-2
21. König P., Wanders R., Witzmann A. et al., Cerebrolysin in traumatic brain injury - a pilot study of a neurotrophic and neurogenic agent in the treatment of acute traumatic brain injury, *J Neurol Neurochirurgie Psychiatrie* 2006;7:12-20
22. Wong G. K. C., Zhu X. L., Poon W. S., Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: Results of a cohort study, *Acta Neurochir* 2005;95(Suppl.):59-60
23. Chen C. C., Wei S. T., Tsaia S. C., Chen X. X., Cho D. Y., Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study, *British Journal of Neurosurgery* 2013;Early Online:1-5;© 2013;The Neurosurgical Foundation
24. Alvarez X. A., Sampedro C., Perez P. et al., Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: An exploratory study, *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(5):271-8
25. Alvarez X. A., Sampedro C., Figueroa J. et al., Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with cerebrolysin in patients with moderate-severe traumatic brain injury, *J Neural Transm* 2008;115(5):683-92
26. Álvarez X. A., Figueroa J., Muresanu D., Peptidergic drugs for the treatment of traumatic brain injury. *Future Neurol.* (2013) 8(2), 175-192



Украина, г. Киев, 04070, ул. Набережно-Крещатицкая, 9, офис 5-А
тел.: (044) 545 77 10, факс: (044) 224 57 46(7)