

JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE

Выдержка из журнала
Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

2006; 7 (3): 12–20

ISSN 1608-1587

P. König, R. Waanders, A. Witzmann, G. Lanner, Z. Haffner,
P. Haninec, R. Gmeinbauer, S. Zimmermann-Meinzingen

ЦЕРЕБРОЛИЗИН В ЛЕЧЕНИИ ЧМТ – ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА КАК ПРЕПАРАТА С НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ И СТИМУЛЯТОРА НЕЙРОГЕНЕЗА В ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ЧМТ

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und
WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE

Церебролизин в лечении ЧМТ – пилотное исследование применения Церебролизина как препарата с нейротрофической активностью и стимулятора нейрогенеза в терапии острого периода ЧМТ*

P. König¹, R. Waanders¹, A. Witzmann², G. Lanner³, Z. Haffner⁴, P. Haninec⁵, R. Gmeinbauer⁶, S. Zimmermann-Meinzingen⁶

В результате множества исследований *in vitro* были документально подтверждены нейропротекторные, нейротрофические и нейрогенные свойства Церебролизина. Церебролизин представляет собой стабилизированный водный раствор пептидов и аминокислот, полученный из головного мозга свиньи, пептиды и аминокислоты могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Согласно данным ВОЗ черепно – мозговая травма (ЧМТ) является глобальной проблемой, поэтому препараты, используемые для острого и хронического периода лечения данной патологии представляют значительный интерес. Мы провели двойное слепое, плацебо - контролируемое исследование Церебролизина в аспекте лечения ЧМТ. Исследование проводилось в 5 центрах и включало 44 пациента, по 22 в каждой группе. В качестве средств оценки состояния пациентов использовались GCS (шкала комы Глазго), CGI (шкала клинического глобального впечатления) и SKT (Syndrom-Kurztest –Краткий тест уровня когнитивного функционирования). Наблюдение включало общие клинические и лабораторными показателями. Церебролизин или плацебо вводились в виде внутривенной инфузии в течение 21 дня. Статистический анализ исходных значений и еженедельного обследования продемонстрировал значительные различия между группами Церебролизина и плацебо: состояние пациентов, получавших Церебролизин, улучшалось быстрее и более выражено. Несмотря на некоторые методологические проблемы и относительно небольшие группы, значимость полученных нами результатов имеет отношение к двум аспектам лечения: эффективности в отношении метаболизма нейронов головного мозга и внутриклеточных структур, а также индукции ремиссии, обусловленной действием Церебролизина. Данные эффекты позволяют начать раннюю реабилитацию и, следовательно, снизить количество койко - дней. Как было указано выше, в данном исследовании есть методологические недостатки, но, учитывая масштаб проблемы и предварительно полученные результаты, подобные исследования должны быть продолжены.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2006; 7 (3): 12–20

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера (Alzheimer's Disease), синдром мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment – MCI), Церебролизин (Cerebrolysin)

* Перевод статьи "Cerebrolysin bei Schddel-Hirn-Trauma – Eine neuro-trope und neurogene Substanz in der Initialbehandlung akuter Schddel-Hirn-Verletzungen." *J Neurol Neurochir Psychiatr 2006; 7 (3): 12–20.*

From the ¹LKH Rankweil, ²LKH Feldkirch, ³LKH Klagenfurt, ⁴Petz Alad6r Megyei Kyrh6z, Gy6r, Hungary, ⁵Vinohradka Hospital, Prague, Czech Republic, ⁶EBEWE Pharma, Unterach

Адрес для корреспонденции:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Peter K6nig, Abteilung Psychiatrie I, LKH Rankweil, A-6830 Rankweil, Valdunastra6e 16
E-mail: isabell.ludescher@lkh.at

Во всем мире ЧМТ является одной из главных причин смерти. В Соединенных Штатах Америки эта патология является главной причиной смерти лиц в возрасте до 45 лет и, соответственно, наиболее частой причиной физических или умственных нарушений [1]. Исследования с учетом возраста в США показали, что наиболее часто несчастные случаи происходят с лицами в возрасте от 15 до 24 лет с двумя меньшими пиками – один для детей и другой – для старших лиц [2]. Распределение этих происшествий по возрасту сильно зависит от изучаемой популяции. В Европе и США главной причиной ЧМТ являются дорожно-транспортные происшествия, падения и насилие; для стран же Юго-Восточной Азии и Азиатских стран дорожно-транспортные происшествия с ЧМТ происходят с участием, в основном, двухколесного транспорта. Большое число этих дорожно-транспортных происшествий заканчиваются летально, что непосредственно связано с местным редким использованием велосипедистами и мотоциклистами защитных шлемов. Что касается Западных стран, то, согласно оценкам, более 1,5% населения ежегодно страдает от травматических повреждений головного мозга, из которых приблизительно в 30 % случаев необходима госпитализация, и у приблизительно 50% больных данной группы развивается длительная нетрудоспособность. ЧМТ у мужчин встречаются в два раза чаще, чем у женщин, а более высокая смертность у мужчин указывает на высокую тяжесть повреждений.

В Центральной Европе около 1% населения попадает в дорожно-транспортные происшествия, где от ЧМТ страдает 15% населения и примерно 25% нуждается в длительном стационарном лечении и уходе [3]. Эти данные отличаются от данных ежегодного статистического отчета Австрии (Austrian Statistical Yearbook), согласно которому в 2001 году было зарегистрировано приблизительно 6600 дорожно-транспортных происшествий с коэффициентом летальных исходов, равным около 1000 человек. В Австралии половое соотношение пациентов составило 3:1 (м:ж); приблизительно 2400 лиц получали стационарное лечение. Согласно оценкам специалистов из Германии, около 150 000 случаев стационарного лечения непосредственно связано с дорожно-транспортными происшествиями, и приблизительно у 5000 пациентов зарегистрирована ЧМТ.

Согласно статистическому исследованию Kraus и Mac Arthur [5], у 80 % госпитализированных пациентов с ЧМТ наблюдается легкая степень травмы, у 10% – средняя степень и у 10% – тяжелая степень тяжести ЧМТ. Данное смещение к легкой степени тяжести не должно отвлекать от того факта, что все пострадавшие являются людьми относительно молодого возраста, находящимися в начале продуктивного периода жизни. Таким образом, относительно высокое количество пострадавших не может быть вновь вовлечено в продуктивный экономический процесс даже

после продолжительной реабилитации (по оценкам: 12,5%–80%) [6, 7]. Средняя дневная стоимость лечения ЧМТ согласно расчетам составила около 1000 USD, а дополнительная реабилитация влечет за собой значительные дополнительные расходы [9]. На психологическом уровне могут наблюдаться психологический стресс, тревожные расстройства, депрессия и усталость родственников и ухаживающих. И чем выше степень тяжести ЧМТ, тем эти расстройства более выражены и проявляются чаще. [11].

Таким образом, управление риском, оптимизация первичной помощи и снижение тяжести посттравматического поражения при ЧМТ должны быть главными целями, направленными на улучшение личных шансов каждого пациента на реабилитацию, а также снижения психологических и экономических затрат. Курс лечения ЧМТ зависит не только от степени повреждения, но и от типа и тяжести вторичных интра- и экстракраниальных поражений (например, вызванных инфекцией или гипоксией), которых, по сути, можно избежать. Таким образом, снижение частоты осложнений и смертности при тяжелой ЧМТ может быть достигнуто путем предотвращения вторичных поражений головного мозга с помощью адекватного лечения и соответствующего ухода.

Если рассматривать медикаментозную терапию ЧМТ, то всегда используется широкий диапазон средств, которые, однако, не влияют на результат в отношении осложнений ЧМТ: стероиды, антихолинэргические средства, диуретики или ноотропы, аналоги модуляторов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA).

Одной из терапевтических стратегий в терапии ЧМТ является ограничение распространенности первичного поражения, раннее определение возможных вторичных осложнений, их предотвращение и лечение. Необходимые терапевтические мероприятия для данной стратегии могут быть охарактеризованы как «нейропротекторные». Церебролизин – препарат с наиболее выраженным нейропротекторным действием. Церебролизин – стабилизированный водным раствором пептидов и аминокислот, полученный из головного мозга свиньи, разнообразные пептиды характеризуются нейропротекторным и нейротрофным эффектами в экспериментах *in-vitro* и *in-vivo*, в дополнение к доказанной клинической эффективности Церебролизина. Данный препарат был допущен к применению во многих странах. Высокая частота ЧМТ, высокий уровень смертности и большое количество посттравматических явлений на фоне высокой стоимости терапии обуславливает необходимость введения новых эффективных терапевтических стратегий. Таким образом, изучение терапии с использованием Церебролизина при ЧМТ представляет интерес, поскольку препарат хорошо переносится и эффективен при ЧМТ.

Пациенты и методы

При исследовании ЧМТ возникают специфические методологические проблемы, начиная с определения «травматического повреждения головного мозга» и кончая размером и локализацией поражения головного мозга. Дополнительные трудности связаны с оценкой и объединением пациентов в группы по полу, возрасту, состоянию, предшествовавшему ЧМТ, индивидуальному интеллектуальному развитию. Другие проблемы связаны с набором пациентом, т.е. получением информированного согласия в соответствии с Хельсинкским протоколом, а также возможностями лечебного учреждения набрать необходимое количество больных в группах, достаточное для статистических расчетов. Мы запланировали проведение многоцентрового исследования с включением стационаров в Feldkirch, Rankweil, Klagenfurt (Австрия), Prague (Чехия) и Győr (Венгрия). Местные этические комитеты одобрили исследование с учетом принципов Хельсинкского протокола, получение и набор данных о пациентах, а также лабораторных данных в соответствии со стандартами GCP (Надлежащей Клинической Практики).

По дизайну исследование было рандомизированным, двойным слепым, плацебо - контролируемым: половина пациентов получала 50 мл Церебролизина вместе с 50 мл 0,9% физиологического раствора в виде внутривенных инфузий. В группах плацебо пациенты получали по 100 мл 0,9% физиологического раствора внутривенно капельно в течение 15 минут на протяжении трех недель (21 дня). В исследование были включены пациенты обоих полов, перенесшие ЧМТ, в возрасте от 19 до 60 лет со степенью тяжести по шкале комы Глазго от > 4 до < 11 баллов, поступившие в стационар в первые 6 часов после получения травмы [12]. Критериями «невключения» в исследование были беременность или лактация, ранее существовавшие хронические гипоксемические состояния (например, хронические заболевания легких), инсулинозависимый сахарный диабет, тяжелое нарушение функции печени и почек (креатинин более 1,5 мг/дл), существовавшие до травмы заболевания головного мозга, отсутствие на КТ признаков травматических повреждений головного мозга, интервал начала лечения более 6 часов, а также участие в других клинических исследованиях.

В качестве оценки состояния пациентов применялась шкала комы Глазго (GCS), шкала клинического глобального впечатления (CGI) [13], использование которых выполнялось вслепую опытным персоналом, когнитивные функции изучались квалифицированными нейрофизиологами вслепую с использованием шкалы «Short Syndrome Scale» (Syndrom-Kurztest [SKT]) [14, 15]. Побочные явления фиксировались документально с помощью шкалы DOTES/TWIS. Оценка состояния пациентов выполнялась при включении в

исследование и на день 7, 14, 21, 42 и 63. На день 7, 21 и 63 для предотвращения возможного обучения или эффектов привыкания использовались шкалы SKT версии B, а на день 14 и 45 – версии C.

Обязательно оценивались такие лабораторные гематологические показатели, как СОЭ, количественные показатели эритроцитов и лейкоцитов, кроме того, регистрировались значения С-реактивного белка, креатинина, мочевины, триглицеридов, холестерина, глюкозы, ГЩТ, АЛТ, ЩФ ГГТ, общего билирубина, а также показатели общего анализа мочи, выполняемого с использованием тест-полосок Combur 8 (Roche).

Базовое лечение всех пациентов состояло из 500 мл 15% маннитола и 100 мг дексаметазона, дозы которого последовательно снижались до 40 мг с последующей отменой (данная терапия была необходима согласно местным стандартам лечения). В качестве дополнительного лечения применялись миорелаксанты и препараты для искусственной вентиляции легких, такие как анальгетики или фентанил, седативные препараты (мидазолам), наряду с другими препаратами, например, антибиотиками в соответствии с нуждами пациента. Применение каких-либо ноотропных или психотропных средств, модуляторов Са⁺⁺ каналов, сосудорасширяющих препаратов, L - допа, антагонистов дофамина и антихолинэргических средств, производных эрготамин, системных модуляторов глутамин, дополнительных стероидов или диуретиков было исключено.

Статистические расчеты были основаны на принципе «начавшие лечение» с применением непараметрического критерия Mantel-Haenszel-Test и множества непараметрических U-критериев для независимых образцов, контролируемых t-критериями. В отношении интраиндивидуальных сравнений применялся непараметрический критерий Wilcoxon, категориальные переменные рассчитывались с использованием критерия хи-квадрат. Статистические расчеты, в целом, соответствовали рекомендациям ЕС по статистике (EU Guidelines for Statistics).

Результаты

Поскольку все внутривенные инфузии выполнялись медсестрами или персоналом больницы, комплаентность применения была 100%. Из 44 рандомизированных пациентов, 41 получили лечение в полном объеме в виде 21 инфузии действующего препарата или плацебо. 3 пациента (6,8%) – 2 из группы Церебролизина и один – из группы плацебо, получили менее 17 инфузий (80% соответствие).

Таб. 1 показывает распределение пациентов по демографическим критериям, Очевидна разница в среднем возрасте пациентов двух групп. По другим демографическим критериям и лабораторным дан-

ным эта разница была не существенной. Исключения представлены в таб. 2.

Оценка тяжести ЧМТ по двум шкалам (шкалы CGI и GCS) (таб.3) свидетельствует о менее тяжелых нарушениях у больных в группе Церебролизина. В этой же группе отмечалась более заметная и быстрая ремиссия (рис.1).

Рис. 2, касающийся динамики теста «открытие глаз» по шкале комы Глазго, показывает лучшую динамику у больных, получавших лечение Церебролизин. Также выявлена более выраженная положительная динамика по тесту «лучшая вербальная реакция» (рис.3) за весь период наблюдения (9 недель) у больных, получавших Церебролизин. Также в тесте шкалы GCS «лучшая двигательная реакция» была отмечена более выраженная положительная динамика у больных, получавших Церебролизин (рис.4).

Изменения в степени сознания или сосредоточенности приведены на рис. 5, что демонстрирует статистически значимую ремиссию после терапии Церебролизин.

Это подтверждается снижением по шкале глобальной оценки GCS (рис. 6). Различия между двумя группами (Церебролизин и плацебо) в различные недели лечения были в высокой степени достоверны ($p < 0.0091$, а также в отношении показателя хи-квадрат $p < 0.0089$). На рис. 7 приведены баллы по шкале GCS для бодрствующих пациентов в процессе лечения: в течение первых двух недель пациенты, получающие Церебролизин, демонстрировали лучшие баллы в сравнении с пациентами, получавшими плацебо.

Изменения показателей когнитивных функций фиксировались с помощью шкалы SKT (рис. 8), что было продемонстрировано статистически значимым различием между Церебролизин и плацебо на протяжении всего исследования, но более выражено на 2 неделе.

На рис. 9 данное изменение представлено в виде процента положительных результатов в сравнении с отрицательными результатами. В обоих случаях положительные результаты имели место, главным образом, в группе Церебролизина, а отрицательные – в группе плацебо (за исключением недели 4).

Обсуждение

Как было указано выше, все типы стратегий, направленные на улучшение клинического исхода ЧМТ важны в отношении снижения тяжести последствий ЧМТ и призваны значительно облегчить различные аспекты персональных страданий пациентов, а также экономическую нагрузку на общество.

Таблица 1. Демографические данные и распределение пациентов во всех наблюдаемых и подходящих случаях.

	Плацебо	Церебролизин	Сравнение
Мужчины	12	17	n. s.
Женщины	10	5	n. s.
Возраст	37.1	29.1	$p > 0.05$
Вес (кг)	73	75	n. s.
Рандомизированные случаи	22	22	
Наблюдаемые и подходящие	19	20	
Несоответствие требованиям*	2	2	
Другие, неизвестные*	1	–	

* Причины прекращения участия в исследовании

Таблица 2. Отклонения от нормальных лабораторных показателей в обеих группах пациентов, указывающие на статистически значимые признаки кровопотери у пациентов, получающих плацебо.

Показатель	Плацебо	Церебролизин	Сравнение
Эритроциты	4.1	4.6	$p > 0.05$
Гемоглобин	12.6	13.9	$p > 0.05$
Гематокрит	37.4	41.0	$p > 0.05$
Холестерин	193	163	$p > 0.05$
Глюкоза крови	111	92	$p > 0.05$
Нейтрофилы (%)	71	61	$p > 0,1$
Лимфоциты (%)	20	28	$p > 0,1$
Моноциты (%)	4.5	7.6	$p > 0.05$
Базофилы (%)	0.4	0.9	$p > 0,1$

Таблица 3. Исходная тяжесть заболевания. В исходной точке тяжесть заболевания оценивалась с использованием шкал CGI и GCS. Тяжесть заболевания была сравнима в обеих группах лечения. В соответствии со шкалой GCS, у большинства пациентов (75%) наблюдалась средняя степень тяжести травмы головного мозга, а у 25% – тяжелая травма.

	Церебролизин (n = 21)	Плацебо (n = 16)
Шкала CGI		
Нет признаков повреждения (2)	1	0
Пограничное с болезнью состояние (3)	3	0
Мягкая степень выраженности заболевания (4)	6	4
Средняя степень выраженности заболевания (5)	5	3
Заметно выраженная степень заболевания (6)	0	1
Тяжелая степень заболевания (7)	2	4
Крайне тяжелая степень заболевания (8)	4	4
	Церебролизин (n = 22)	Плацебо (n = 22)
Шкала GCS		
Легкие повреждения головного мозга (13-15)	0	0
Средние повреждения головного мозга(9-12)	18	15
Тяжелые повреждения головного мозга (3-8)	4	7

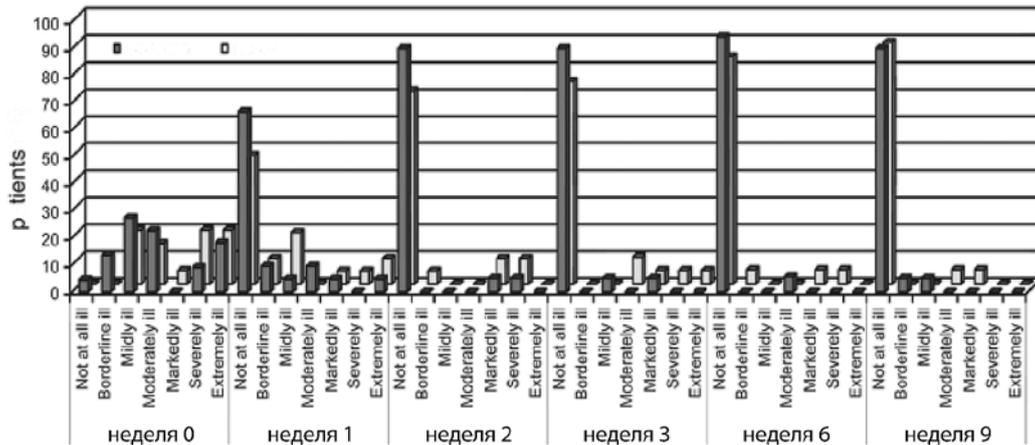


Рисунок 1. Тяжесть заболевания по шкале CGI в течение курса лечения. Статистически с использованием критерия Mantel-Haenszel было продемонстрировано значительное различие между группами Церебролизина ($p = 0.059$) и плацебо в отношении изменения тяжести заболевания за весь период лечения. В группе Церебролизина - более выраженное и быстрое улучшение.

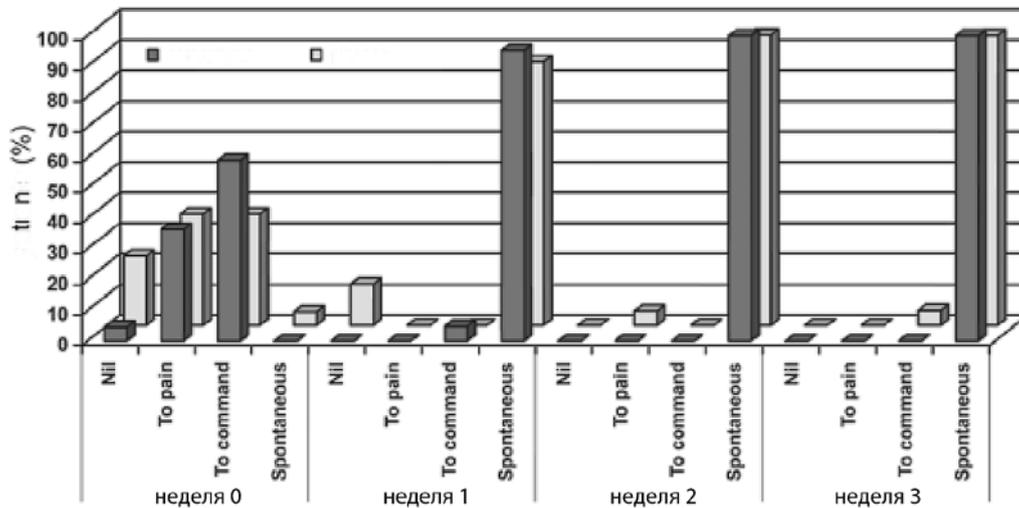


Рисунок 2. Показатель шкалы GCS "открытие глаз". В результате анализа терапии в течение исследования с использованием критерия Mantel-Haenszel было продемонстрировано статистически достоверное различие ($p = 0.018$) на уровне 5%. Открытие глаз в ответ на команду на неделю 0 и 1, спонтанно только на неделе 1.

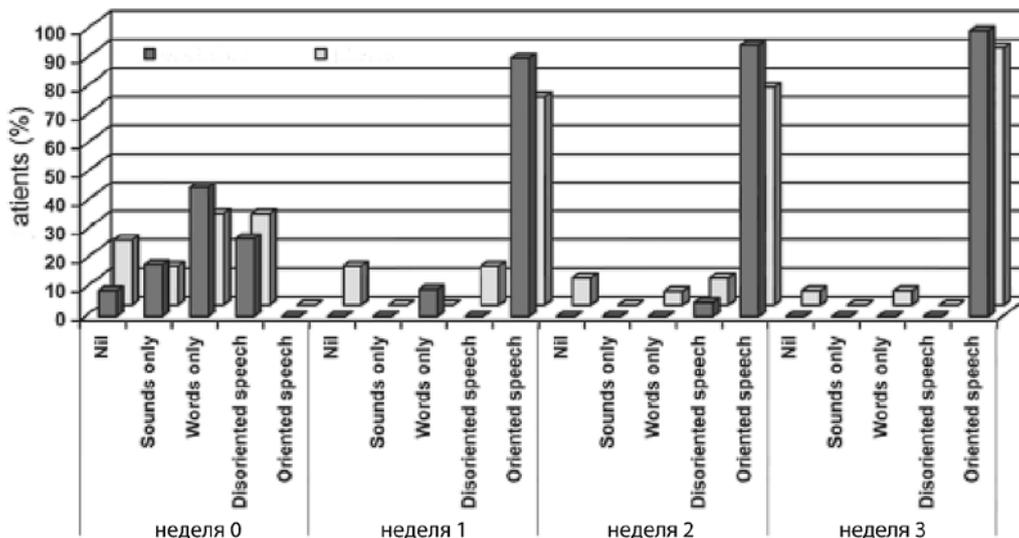


Рисунок 3. Показатель шкалы GCS "наилучший вербальный ответ". В результате анализа эффекта лечения в течение исследования с использованием критерия Mantel-Haenszel было продемонстрировано статистически достоверное различие ($p = 0.012$) на уровне 5%. Сходное распределение результатов во времени для групп Церебролизина и плацебо.

Для нашего двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования было **отобрано относительно** небольшое количество пациентов. Данный недостаток количества напрямую связан с одним из критериев включения, а именно - максимум шестичасовой интервал между получением травмы и началом лечения, поскольку по истечении этого интервала повреждение нейронов переходит в необратимую стадию. Другие методологические вопросы заключаются в различии среднего возраста (**пациенты, получавшие плацебо были моложе и возможно благодаря этому были более выносливы**), а показатели большой кровопотери в группе плацебо, возможно, были обусловлены более тяжелой травмой и вызваны относительной гипоксией. По демографическим данным, по большинству лабораторных параметров обе группы сравнимы, также они сравнимы и по показателям тяжести травматических повреждений головного мозга согласно оценке по шкалам GCS и CGI.

Обе шкалы оценки, GCS и CGI, предлагают всесторонний анализ клинического состояния пациента: шкала CGI [13] состоит из восьми категорий, которые либо представляют тяжесть состояния, либо степень ремиссии с течением времени. В наших целях только эти две переменные были документально зарегистрированы в шкале CGI (изначально шкала CGI была задумана для документальной регистрации изменений у пациентов с деменцией, но ее краткость и простота использования сделала ее ценным универсальным инструментом. Ее повторное применение у одних и тех же пациентов соответствует утвержденной практике). Также шкала CGI позволяет ранжировать лечебные эффекты по пятибалльной шкале. В данном случае это субъективная оценка наблюдателя [16], которая отражает изменения с течением времени. Ранжирование четко очерчивает более быструю индукцию ремиссии на фоне применения Церебролизина на 1-3 неделе, но не достигает статистической значимости (критерий Mantel-Haenszel, $p = 0.360$).

В отношении нашего исследования три подшкалы шкалы комы Глазго (GCS) были применимы, а именно показатель «открытие глаз», «наилучший вербальный ответ» и «наилучший моторный ответ». Как показано на рисунках 2, 3 и 4, эти результаты оценки достигли статистической значимости при сравнении Церебролизина с плацебо. Эти результаты подтверждены результатами оценки состояния бодрствования (рис. 5) - статистически значимые различия между группами Церебролизин и плацебо. На рис. 5 и 6 приведена явная тенденция в отношении более эффективной компенсации когнитивных функций на фоне терапии Церебролизин: порядок речи и правильность ответов на команды демонстрирует более высокие когнитивные способности.

Данная интерпретация подтверждается данными, приведенными на рисунке 7, иллюстрирующем различные степени нарушения сознания.

На рисунке 7 приведено сравнение всех случаев дефицита бодрствования согласно шкале GCS; уже на второй неделе лечения у 100% пациентов, получавших Церебролизин, наблюдалась ремиссия, в сравнении с 81% в группе плацебо. На рисунке 8 приведены соответствующие данные согласно шкале SKT. Эти данные даже более внушительны при непосредственном сравнении с отрицательными и положительными процентными соотношениями результатов, показанными на рис. 9; на 1 и 2 неделе различия проявлялись достаточно отчетливо.

Церебролизин является водным раствором пептидов, полученных в результате стандартного ферментативного процесса. Контаминация, особенно прионами, невозможна. По причине низкого молекулярного веса и малого размера, молекулы **препарата** способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Препарат был всесторонне документально изучен, хорошо переносится и одобрен для лечения во многих странах.

Нейротрофическое и нейропротекторное действие Церебролизина было документально подтверждено в достаточной степени рядом исследований [17-23]. Нейрогенное действие Церебролизина было продемонстрировано Tatebayashi и его группой на культурах нейронов гиппокампа [20]. Клиническая эффективность нейротрофического и нейропротекторного потенциала Церебролизина зарегистрирована в ходе исследований пациентов с болезнью Альцгеймера [24-27], при остром инсульте [28-31] и у пациентов с ЧМТ [32-34].

Каждый тип **черепно-мозговой травмы** в итоге приводит к прямому или опосредованному повреждению нейронов, под действием механических сил и / или патологического изменения гемодинамики. На клеточном уровне это приводит к глубоким изменениям гомеостаза: к дисфункции рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартата), неконтролируемому проникновению в клетки ионов Ca^{++} , активации внутриклеточных протеолитических ферментативных путей и, в итоге, к гибели нейронов.

Один из активируемых Ca^{++} протеолитических ферментов представляет собой протеазу кальпаин, ключевой фермент в этом процессе распада, который в физиологических условиях важен для поддержания структуры скелета клетки [35, 36]. Как показал Wronski и соавт. [37], патологическая протеолитическая активность кальпаина эффективно ингибируется Церебролизин. Данное ингибирование кальпаина может, вероятно, быть результатом **действия** фрагментов физиологического антагониста кальпаина кальпастатина, **входящего в состав** Церебролизина. Сходный эффект может быть ответственен за защиту белка MAP2, необходимого для функционального расположения и направления микротрубочек нейронов [38].

Оптимальное лечение ЧМТ в идеале должно достигать следующих целей: при остром лечении – поддержка снижения образования цитотоксического материала (который в противном случае может служить «топливом» для протеолитического процесса), что приведет к стабилизации нейронов. В дальнейшей перспективе - оптимизация реабилитации. Поскольку все мероприятия реабилитации заключаются в процессах обучения, фармакологическая поддержка

этих механизмов крайне важна. Церебролизин поддерживает физиологическую пластичность нейронов, что само по себе является центральным структурным свойством нейронов в процессе обучения. Возвращаясь к огромному масштабу проблемы ЧМТ, мы настоятельно рекомендуем проведение аналогичного исследования в более широких масштабах для проверки нашей гипотезы и наших результатов.

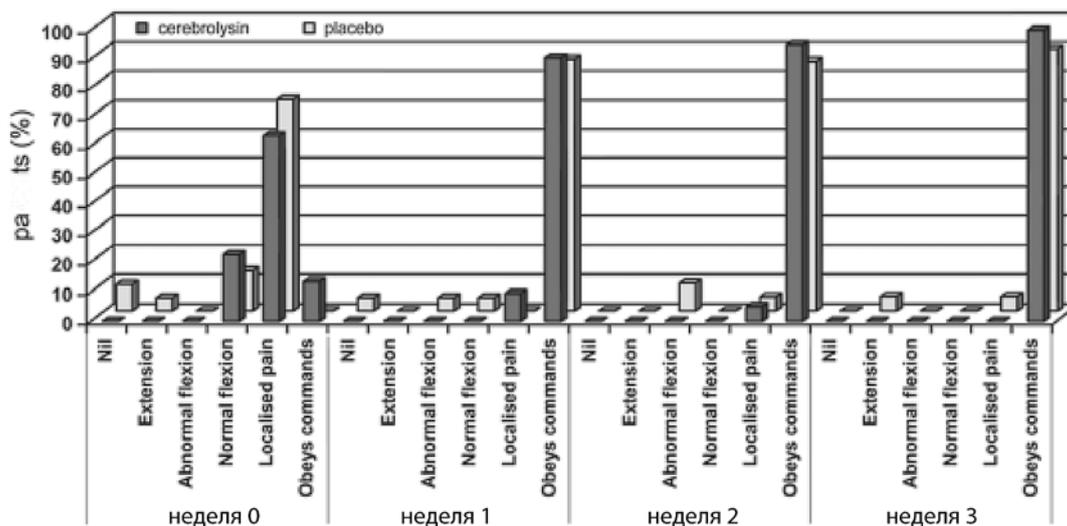


Рисунок 4. Показатель шкалы GCS “наилучший моторный ответ”. В результате анализа эффекта терапии с использованием критерия Mantel-Haenszel было продемонстрировано статистически достоверное различие групп Церебролизина и плацебо ($p = 0.005$) на уровне 1 %. Баллы демонстрируют различие в показателях сгибание, нахождение предмета и ответ на команды.

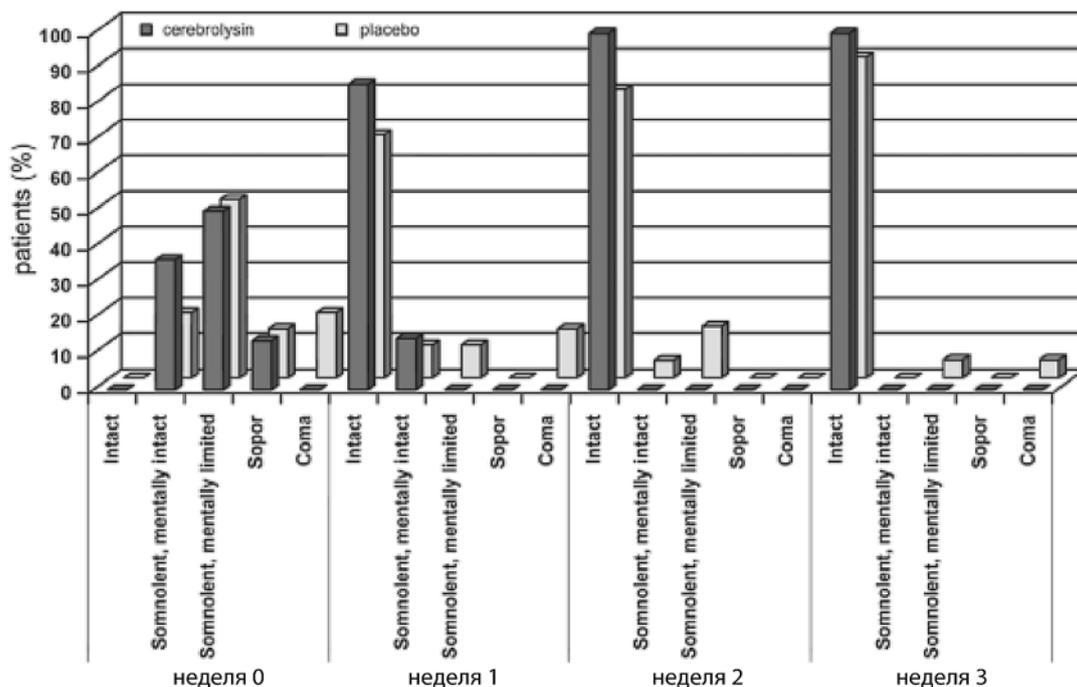


Рисунок 5. Уровень сознания. В результате статистического анализа не было показано значительных отличий по группам, но есть тенденция в отношении значительной гетерогенности в исходной точке ($p < 0.091$, критерий Kruskal-Wallis H). В результате анализа эффекта терапии с использованием критерия Mantel-Haenszel было продемонстрировано статистически достоверное различие ($p = 0.0003$) для двустороннего критерия на уровне 0,1 %, указывающее на изменение в сторону выздоровления после терапии Церебролизинном.

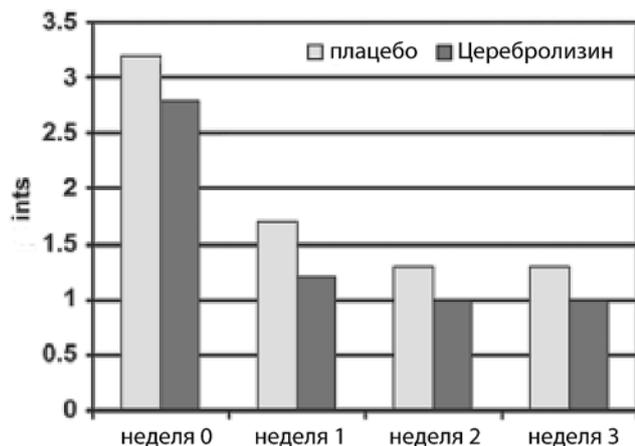


Рисунок 6. Баллы по шкале GCS в отношении уровня сознания. Снижение нарушения сознания на фоне проводимого лечения. Различия между неделями 0 и неделями 1, 2 и 3 (везде $p < 0.001$.) Различия плацебо, Церебролизина хи-квадрат $p < 0.0089$.

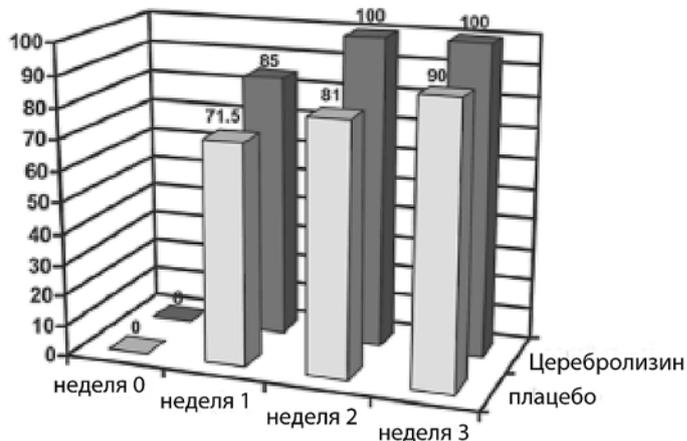


Рисунок 7. Быстрое, раннее восстановление на неделе 0-2 на фоне терапии Церебролизина.

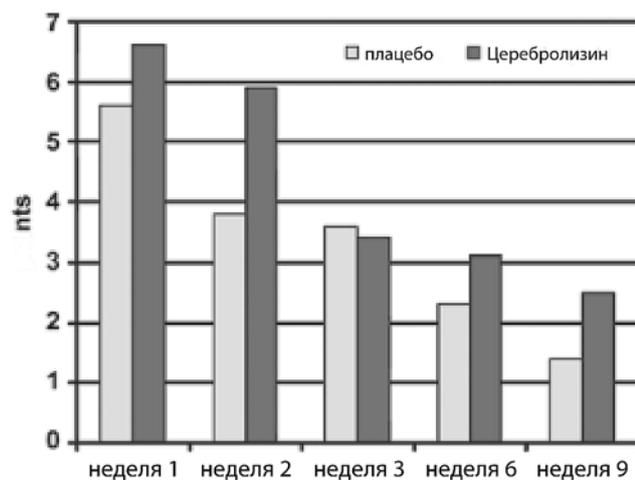


Рисунок 8. Статистически достоверное изменение баллов по шкале SKT.

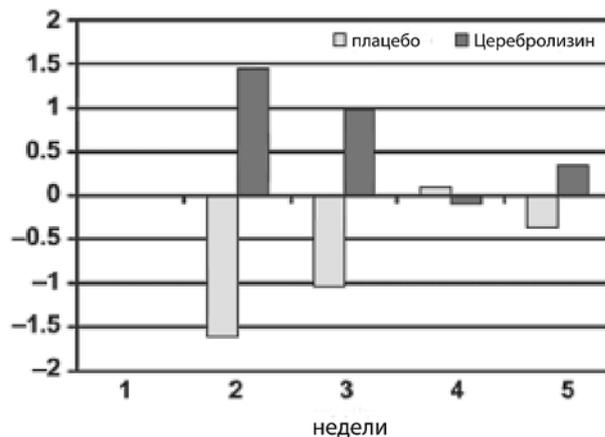


Рисунок 9. Различия (в процентах) улучшения (+ сторона оси X = увеличение положительного ранжирования) и отрицательных результатов (- сторона оси X).

Ссылки

- McIntosh TK, Smith DH, Meaney DF, Kotapka MJ, Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathological sequelae of traumatic brain injury: relationship to neurochemical and biomechanical mechanisms. *Lab Invest* 1996; 74: 315–42.
- Sosin DM, Sniezek JE, Thurman DJ. Incidence of mild and moderate brain injury in the United States, 1991. *Brain Inj* 1996; 10: 47–54.
- Schiefer W. Maßnahmen bei Schädel-Hirntraumen. E. Merck, Darmstadt, 1980.
- Statistisches Jahrbuch Österreich. Statistik Austria, Verlag Österreich, Wien, 2003.
- Kraus JV, Mac Arthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurol Clinics* 1996; 14: 435–50.
- Greenspan AI, Wrigley JM, Kresnow M, Branche-Dorsey C, Fine PR. Factors influencing failure to return to work due to traumatic brain injury. *Brain Inj* 1996; 10: 207–18.
- Ip R, Dornan J, Schentag C. Traumatic brain injury: factors predicting return to work or school. *Brain Inj* 1995; 9: 517–32.
- Whitlock JA Jr, Hamilton BB. Functional outcome after rehabilitation for severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 1103–12.
- Brooks A, Lindstrom J, McCray J. Cost of medical care for a population-based sample of persons surviving traumatic brain injury. *J Health Trauma Rehabil* 1995; 10: 1–13.
- Ponsford J, Olver J, Ponsford M, Nelms R. Long-term adjustment of families following traumatic brain injury where comprehensive rehabilitation has been provided. *Brain Inj* 2003; 17: 453–68.
- Golden Z, Golden CJ. Impact of brain injury severity on personality dysfunction. *Int J Neurosci* 2003; 113: 733–45.
- Markgraf CG, Velayo NL, Johnson M P, McCarty DR, Medhi S, Koehl JR, Chmielewski PA, Linnik MD, Clemens JA. Six-hour window of opportunity for calpain inhibitors in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1998; 29: 152–8.
- National Institute of Mental Health. 12-CGI. Clinical global impressions. In: Guy W (ed). *EDCEU Assessment in psychopharmacology*. Rev ed. Chevy Chase, Rockville, Maryland, 1970; 217–22.
- Overall JE, Schaltenbrand R. The SKT neuropsychological test battery. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 220–7.
- Erzigkeit H. SKT, ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis und Aufmerksamkeitsstörungen. Manual. 4. Aufl. Beltz, Weinheim, 1989.
- Beneke M, Rasmus W. Clinical global impressions (EDCEU): Some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 172–6.
- Prueller F. In-vitro Effekte potentiell neurotropher Substanzen bei Zy-tostatika-induzierter Neurotoxizität. Dissertation Univ. Graz, Klassifikation G0803, 2000.
- Rockenstein E, Mallory M, Mante M, Alford M, Windisch M, Müssler H, Masliah E. Effects of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurol Transm* 2002; 62 (Suppl): 327–36.
- Sugita Y, Kondo T, Kanazawa A, Itou T, Mizuno Y. Protective effect of PPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal cell death in the ger-bil-detection of hydroxyl radicals with salicylate. *No To Shinkei* 1993; 45: 325–31.
- Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis. A therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berlin)* 2003; 105: 225–32.
- Wakonigg G. Untersuchung der Wirkung des peptidergen Medikaments Cerebrolysin auf verschiedene transgene Modelle der Neu-rodegeneration. Dissertation Univ. Graz, Klassifikation G0646, 2000.
- Haniniec P, Dubovy P, Samal F, Houstava L, Stejskal L. Reinnervation of the rat musculocutaneous nerve stump after direct reconnection with the C5 spinal cord segment by the neuronal graft following avulsion of the ventral spinal roots: a comparison after intrathecal administration of brain-derived neurotrophic factors in Cerebrolysin. *Exp Brain Res* 2004; 159: 425–32.
- Haniniec P, Houstava L, Stejskal L, Dubovy P. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell loss by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin. *Ann Anat* 2003; 185: 233–8.
- Ruether E, Ritter R, Apecechea M. Efficacy of the peptidergic noo-tropic drug Cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 32–40.
- Ruether E, Ritter R, Apecechea M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. *J Neural Transm* 2000; 107: 815–29.
- Ruether E, Husmann R, Kinzler E. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharm* 2001; 16: 253–63.
- Rainer M, Brunbauer M, Dunky A. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147: 426–31.
- Ladurner G, Kalvach P, Müssler H and the Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005; 112: 415–28.
- Herrschaft H. Wirksamkeit von Cerebrolysin bei akutem ischämischem Hirninfarkt. Clinical study report. Interner Studienbericht EBWE, 1998.
- Haffner Z, Javor L, Windisch M, Gmeinbauer R. Cerebrolysin in acute ischemic stroke. 31st International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education, Szeged, Hungary, 1999.
- Muresanu DF. Cerebrolysin treatment efficacy study in middle cerebral artery ischemic stroke patients. In: *Cerebrolysin – Therapeutical effects in vascular dementia and stroke*. Casa Cartii de Stiinta, Cluj, Romania, 1999.
- Duma S, Mutz N. Wirksamkeit einer Peptid-Dextran-Kombination (ceredex) in der Behandlung von Schädel-Hirn-Verletzten. *Neuro-psychiatry* 1990; 2: 69–72.
- Alvarez AX, Sampedro C, Perez P, Laredo M, Couceiro V, Hernandez A, Figueroa J, Vanela M, Arias D, Corzo L, Zas R, Lombardi V, Fernandez-Novoa L, Pichel V, Cacabelos R, Windisch M, Aleixandre M, Müssler H. Positive effects of Cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with post-acute traumatic brain injury: an exploratory study. *Int Clin Psycho-pharmacol* 2003; 18: 271–8.
- Kwok-Chu Wong G, Zhu XL, Poon WS. Effect of Cerebrolysin on moderate and severe head injury: preliminary result of a cohort study. *Ann Coll Surg Hong Kong* 2004; 8: 22.
- Kampfl A, Posmantur R, Nixon R, Grynspan F, Zhao X, Liu SJ, Newcomb JK, Clifton GL, Hayes RL. μ -calpain activation and calpain-mediated cytoskeletal proteolysis following traumatic brain injury. *J Neurochem* 1996; 67: 1575–83.
- Johnson GVW, Guttman R P. Calpains intact and active? *BioEssays* 1997; 9: 1011–8.
- Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B, Crailsheim K, Friedrich P, Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the calcium dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107: 145–57.
- Gutmann B, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M, Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug Cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res* 2002; 4: 59–65.



Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Peter König

1969–1970 интерн, Медицинский Факультет, St. Pölten General Hospital. 1970–1971 Vienna Psychiatric Hospital Baumgartner Höhe. Работа в психиатрической клинике Psychiatric Clinic, University of Vienna, сначала в отделении лечения алкогольной и наркотической зависимости, Genesungsheim Kalksburg (now Anton-Proksch-Institut) В 1972 году – перевод в главное отделения клиники университета, окончание специализации по психиатрии / неврологии с получением диплома в 1977. Лицензированный психотерапевт (трудотерапия).

Получение степени “Dozent” («Доцент») (University of Vienna) в 1987 году и назначение на должность профессора в 1993 году. С 1978 года до настоящего времени – работа в качестве заведующего отделением (“Primarius”) в региональном психиатрическом госпитале Rankweil, Vorarlberg (then Valduna). 1978–1980 подробное планирование и организация вновь созданной организации по работе с документацией и тренингами на базе отделения. С 1980 года по настоящий момент – усовершенствование видов лечения и больничных условий для пациентов, создание смешанных палат, 1988–1995 организация и ведение 14-кочной палаты для тяжелых

повреждений головного мозга, 1993 окончательное открытие госпиталя (без ограничений). 2003 открытие специальной палаты для подростков. 1988–1990 медицинский директор вышеупомянутого госпиталя (ротационная система).

Исследование эпидемиологических, психофармакологических вопросов, а также вопросов органической психиатрии. Со-организатор нескольких международных встреч, со-издатель регулярной серии книг по шизофрении, автор нескольких статей справочников. Член редакционной коллегии различных научных журналов. Множество лекций и председательств на международных конференциях. Эксперт по органическим мозговым синдромам. Приблизительно 200 научных публикаций и 20 фаз (II) III (многоцентровых) исследований психотропных средств.

На период с начала мая 1989 член Консультативного совета Психогигиены (Advisory Board for Psychohygiene) Австрийского министерства здравоохранения (Austrian Ministry of Health). Консультант Австрийского верховного суда (Austrian Ministry of Justice) по вопросам судебной психиатрии. Организация высокобезопасного госпиталя. Консультант по вопросам передачи закона. Консультант местного правления.

Членство в важных (Австрийских и международных психиатрических) обществах: бывший генеральный секретарь по психиатрии Austrian Society of Neurology and Psychiatry, бывший вице-президент Curatorium for the Brain Injured, Society of Biological Psychiatry, CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum), ECNP (European College of Neuro-Psychopharmacology), AEP (Association Européenne de Psychiatrie), EBIS (European Brain Injury Society) and the Royal Society of Medicine, Psychiatry. В составе UEMS, the European Union of Medical Specialists, представитель Австрии отделения Section Board of Psychiatry, до 2004 года. Консультант по различным психофармакологическим вопросам. Небольшая частная психиатрическая практика.

IMPRESSUM: Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Bruno Mamoli; **Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:** Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10; **Druck:** Floramedia Austria, A-1230 Wien, Laxenburger Straße 246