

Корпоративна інформація

УДК 616.83:615.03

Общепринятые и новые аспекты применения препарата церебролизин

Читаева Г.Е., Никифорова А.Н., Сапон Н.А.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

Статья посвящена применению препарата церебролизин в различных областях медицины: нейрохирургии, неврологии, психиатрии. Церебролизин — препарат, содержащий низкомолекулярные активные пептиды, широко используется для лечения травматических, сосудистых и дегенеративных заболеваний нервной системы. Церебролизин обладает выраженной нейропротекторной и нейротрофической активностью (аналогичной таковой естественных факторов роста нервов), улучшает качество жизни больных, двигательные и мнестические функции, позволяет контролировать прогрессирование дегенеративных заболеваний, отличается эффективностью действия, которое сохраняется до 6 мес после окончания курса лечения, практически не вызывает побочных реакций.

Ключевые слова: *церебролизин, нейропротекция, нейротрофическое действие, ЧМТ, ишемический инсульт, дегенеративные процессы в ЦНС, мнестические функции.*

Церебролизин — ноотропный препарат, представляющий протеолитическую фракцию пептидов, полученную из мозга свиней. Он занял прочные позиции среди фармакологических средств, применяемых для лечения травматических, сосудистых и нейродегенеративных заболеваний головного мозга и хорошо известен широкому кругу врачей. Препарат содержит уникальное сочетание 24 нейропептидов и 17 L-аминокислот. В основе фармакологического действия церебролизина лежат многосторонние эффекты биологически активных нейропептидов, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и непосредственно воздействовать на нервные клетки.

Церебролизин оказывает органоспецифическое мультимодальное действие на головной мозг, обеспечивает **метаболическую регуляцию** (повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем головном мозге); **нейропротекцию** (защищает нейроны от повреждающего действия лактатацидоза, предотвращает образование свободных радикалов, повышает выживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие глутамата и других возбуждающих аминокислот); **функциональную нейромодуляцию** (оказывает положительное влияние при нарушении когнитивных функций, на процессы запоминания и воспроизведения информации, активизирует умственную деятельность, улучшает настроение,

способствует формированию положительных эмоций, оказывая, таким образом, моделирующее влияние на поведение); **нейротрофическую активность** (церебролизин — единственный ноотропный пептидгический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной таковой естественных факторов роста нервов, но проявляющейся в условиях периферического введения). Церебролизин также усиливает эффект антидепрессантов.

Применение церебролизина показано при хронической цереброваскулярной недостаточности (дисциркуляторной энцефалопатии), ишемическом инсульте (ИИ), травматическом повреждении мозга (сотрясение, черепно-мозговая травма, состояние после хирургического вмешательства на головном мозге), задержке умственного развития у детей; расстройствах, связанных с дефицитом внимания у детей; синдромах деменции различного генеза (пре-сенильной — болезни Альцгеймера, сенильной альцгеймеровского типа, сосудистой мультиинфарктной форме, смешанных формах); эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

Ежедневные рекомендованные дозы церебролизина при ИИ и травматическом повреждении мозга составляют 10–50 мл; при органической патологии мозга, метаболических нарушениях и нейродегенеративных заболеваниях (деменция) — 5–30 мл. Стандартная продолжительность курса лечения 4 нед (5 инъекций в неделю). Эффективность терапии, как правило, повышается при повторении курсов. После начального

курса лечения препарат можно вводить 2–3 раза в неделю. Церебролизин в дозе от 10 до 50 мл (максимальная доза) рекомендуют вводить внутривенно медленно после разведения стандартными инфузионными растворами. Продолжительность вливания от 15 до 60 мин. В нейрорепедиатрической практике церебролизин применяют по 1–2 мл в сутки (1 мл на 10 кг массы тела) внутримышечно с повторением курсов 2–3 раза в год.

Ишемический инсульт

Проблема своевременной патогенетической терапии ИИ является важнейшей в клинической неврологии в связи с широкой распространенностью, высокой летальностью, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов.

Благодаря исследованиям последних десятилетий существенно изменились подходы к терапии ИИ. Появление представлений о предротовленности ткани мозга к формированию очагового повреждения, отсроченность необратимых изменений после острого нарушения мозгового кровообращения и появления первых симптомов заболевания определили отношение к ИИ как к неотложному состоянию, требующему оказания быстрой и патогенетически обоснованной медицинской помощи, желательной в первые 2–3 ч [18].

При анализе динамики молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых острой фокальной ишемией мозга, установлена четкая последовательность их включения: в первые 3 ч — максимально представлен энергетический дефицит в ишемизированной ткани; через 3–6 ч — глутаматная эксайтотоксичность, нарушение обмена кальция и лактатацидоз, угасающие к концу 1-х суток [6]. Отдаленные последствия ишемии проявляются через 2–3 ч, становятся максимальными через 12–36 ч (оксидантный стресс, локальное воспаление) и на 2–3-и сутки (апоптоз), сохраняются длительно (в течение нескольких месяцев), что способствует в постинсультном периоде прогрессированию атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии).

Степень повреждающего действия ишемии определяется, прежде всего, глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Область мозга с наиболее выраженной олигиемией (менее 10–15 мл) необратимо повреждается очень быстро — в течение 6–8 мин с момента возникновения ишемии (ядерная зона ишемии). В течение нескольких часов центральный точечный инфаркт окружен ишемизированной, но еще живой тканью — зоной ишемической полутени, или пенумбры, в которой в целом

сохранен энергетический метаболизм и происходят функциональные, но не структурные изменения. Область ишемической полутени может быть спасена путем восстановления адекватной перфузии ткани мозга и применения нейропротективных средств, именно она является основной мишенью терапии ИИ в первые часы и дни заболевания. Длительность существования пенумбры индивидуальна у каждого больного и определяет временные границы, в которых наиболее эффективны лечебные мероприятия (терапевтическое окно). Формирование большей части инфаркта заканчивается через 3–6 ч с момента появления первых симптомов ИИ, полностью очаг формируется в среднем в течение 2–3 сут, иногда до 7 сут, что определяется не только компенсаторными возможностями сосудистого русла, но и предшествовавшим состоянием метаболизма мозга и реактивностью единой нейроиммуно-эндокринной системы [12, 18].

Весь комплекс лечебных мероприятий при ИИ можно условно разделить на 2 блока: **базисная терапия**, направленная на поддержание жизненно важных функций организма, и **патогенетическая терапия**, направленная на восстановление нарушенного кровотока. Особое место занимает **нейропротективная терапия** (цитопротекция, метаболическая защита мозга), которую можно применять уже на догоспитальном этапе лечения больного, даже при возможном геморрагическом инсульте. Нейропротективная терапия сложна и разнообразна, отражает многогранность механизмов ишемического повреждения ткани мозга [14].

Основными направлениями нейропротекции являются: антиоксидантная терапия, торможение местной воспалительной реакции (антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии), улучшение трофического обеспечения мозга (нейротрофины), нейроиммунотуляция (нейропептиды), регуляция рецепторных структур (ганглиозиды) [11].

Огромное значение в прогрессировании ишемического повреждения ткани мозга имеет недостаточность трофического обеспечения, степень которой определяет выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптозной защиты, влияет на механизмы некротических и репаративных процессов. Один из механизмов антиапоптозной активности церебролизина связан с уменьшением повреждающего действия глутамата на нейроны, что обусловлено способностью пептидов, входящих в состав препарата, тормозить вызванный ишемией выброс глутамата, агонистически действуя на пресинаптические ГАМК-В рецепторы [18].

Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез нейротрофических факторов и рецепторов к ним. При формировании очага ишемического повреждения высокий уровень нейротрофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении вызвавшего его морфологического дефекта. Таким образом, важной стратегией вторичной нейропротекции являются разработка и внедрение препаратов, обладающих выраженными нейротрофическими и ростовыми свойствами.

Факторы роста, представляющие эндогенные полипептиды, являются идеальным субстратом для лечения ИИ, поскольку они избирательно действуют на центральные холинергические нейроны, обладают нейропротективными, репаративными и пролиферативными свойствами. Однако из-за значительных размеров молекул полипептидов они не могут проникать через ГЭБ, кроме того, на фоне их введения часто возникают побочные реакции (гипералгезия, значительное снижение массы тела), что ограничивает их применение. В связи с этим большое внимание уделяют изучению свойств низкомолекулярных нейропептидов. Эти соединения свободно преодолевают ГЭБ, оказывают многостороннее влияние на ЦНС, характеризуются высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме. Физиологическая активность нейропептидов во много раз выше, чем непептидных соединений. В зависимости от места высвобождения нейропептиды могут осуществлять медиаторную функцию, модулировать реактивность определенных групп нейронов, стимулировать или тормозить выброс гормонов, регулировать тканевой метаболизм или выполнять функцию эффекторных физиологически активных агентов, многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства [31].

Одним из наиболее известных нейропротекторов, обладающих в том числе и нейротрофической активностью, является церебролизин — продукт протеолитического расщепления свободных от липидов белковых компонентов головного мозга свиней. Молекулярная масса пептидов церебролизина не превышает 10 000 D, что исключает возможность возникновения анафилактических реакций, а также обуславливает проникновение пептидов через ГЭБ и их активное включение в метаболизм нейронов с регуляцией энергетического метаболизма, нейротрофического влияния и модуляции активности эндогенных факторов роста во взаимодействии с системами нейропептидов и нейромедиаторов головного мозга [3].

При изучении механизмов действия церебролизина установлено, что каждый из пептидов, входящих в состав препарата, выполняет специфические трофическую и модуляторную функции: одни из них обладают самостоятельными нейротрофическими свойствами, другие — индуцируют синтез эндогенного фактора роста нервов в астроцитах [29]. Наряду с этим пептиды церебролизина активно взаимодействуют с нейротрансмиттерными системами, повышая функциональное взаимодействие нейронов и клеток глии, улучшая синаптическую передачу и пластичность ткани мозга. Нейротрофические эффекты препарата обуславливают повышенную выживаемость клеток мозга в условиях прекращения их нейротрофической поддержки со стороны клеток-мишеней, недостаточности кислорода и глюкозы. На клеточном уровне нейропротективный эффект церебролизина предполагает предотвращение повреждения дендритов [28, 31].

На фоне действия церебролизина повышается уровень белка, ассоциированного с микротубулами-2 (microtubule associated protein-2 — MAP-2), уменьшается образование фосфорилированного тау-протеина. Цитоскелетный белок MAP-2 играет важную роль в жизнедеятельности нейронов. В основном он локализован в дендритах, а его изменения являются одним из наиболее чувствительных и ранних показателей повреждения клеток, обусловленного ишемией, поскольку предшествуют необратимым повреждению нейронов. В эксперименте показано, что добавление церебролизина, даже в небольшом количестве, к культуре клеток препятствует снижению уровня MAP-2 в условиях ишемии. Наиболее значительно этот процесс выражен в области таламуса, гиппокампа и в мезэнцефальных отделах мозга [30]. Кроме того, нейротрофические свойства церебролизина связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования активности кальцийзависимых протеаз.

У больных с ИИ в бассейне сонных артерий применение церебролизина способствовало достоверному уменьшению зоны инфаркта, нормализации функционального состояния головного мозга. Эти положительные эффекты были более выражены у больных, которым церебролизин вводили в дозе 50 мл/сут. Внедрение препарата в современные схемы терапии ИИ позволило снизить летальность в сроки до 30 сут с 32 до 9% в течение 5 лет и до 75% (от числа выживших пациентов) увеличить частоту хорошего функционального восстановления [12, 18, 19].

Данные клинических исследований подтверждают, что проведение адьювантной терапии с применением церебролизина в дозе 50 мл/

сут способствовало достоверному улучшению двигательных функций, активности повседневной жизни и когнитивных функций у пациентов после острого ИИ. Раннее начало применения церебролизина у больных обуславливало улучшение клинического исхода. Отмечено быстрое начало действия препарата, что обеспечивало возможность раннего проведения реабилитации больных [26].

В последнее время появились сообщения о возможности введения церебролизина не только общепринятыми способами — внутривенно и внутримышечно, но и эндолюмбально. Это позволяет достичь более высокой концентрации препарата в спинномозговой жидкости, чем при внутривенном введении, и значительно более быстрого проникновения в пораженные нейрональные структуры. В итоге активизируется метаболизм в ишемизированной зоне мозга, поскольку церебролизин проникает в нейроны через периневральное пространство. Отсутствие повреждающего влияния препарата на мозг при введении в субарахноидальное пространство доказано в экспериментальных исследованиях с введением церебролизина интравентрикулярно [2].

У всех больных лечение начинали в сроки до 12 ч с момента возникновения ИИ. Церебролизин вводили больным в тяжелом состоянии после удаления 3–5 мл спинномозговой жидкости однократно эндолюмбально в дозе 5 мл, через 12 ч — назначали внутривенно капельно по 10 мл в 120 мл изотонического раствора натрия хлорида с интервалом 12 ч в течение 5 сут. Эндолюмбальное и последующее внутривенное введение церебролизина оказалось в 1,6 раза эффективнее только внутривенного его назначения, отмечен отчетливый феномен „пробуждения”, характеризовавшийся быстрым уменьшением степени угнетения сознания вскоре после эндолюмбальной инъекции препарата, быстро прогрессирующее в течение 24 ч уменьшение выраженности угнетения сознания при эндолюмбальном и последующем внутривенном введении церебролизина — на 66,6% по сравнению с исходным показателем. При относительно легком течении ИИ дополнительное эндолюмбальное введение церебролизина не оказывало существенного влияния в плане купирования нарушений метаболизма в нейронах ишемизированной зоны.

Следует подчеркнуть, что после эндолюмбального введения церебролизина не наблюдали постпункционного синдрома, а также иных осложнений и побочных реакций [2].

Таким образом, у пациентов с ИИ, которым назначали церебролизин, отмечено значительное улучшение двигательных и когнитивных функций, а также способности активно выпол-

нять действия, необходимые в повседневной жизни. При этом применение церебролизина способствовало значительно более быстрому восстановлению утраченных функций и снижению показателя смертности. Благоприятный клинический эффект, достигнутый в результате применения церебролизина в течение 1 мес, сохранялся до 6 мес после прекращения терапии [7, 13].

Деменция

Достаточно широко церебролизин используют при деменции различного генеза, в том числе при болезни Альцгеймера.

В эксперименте на животных показано, что церебролизин способствует увеличению числа клеток-предшественниц нейронов (стволовых клеток) в коре большого мозга, после лечения такие клетки-предшественницы дифференцируются преимущественно во вновь формирующиеся нейроны у стареющих животных [25]. В исследованиях на модели трансгенных животных, у которых воспроизведена альцгеймеровская патология, установлено, что церебролизин в значительной степени снижает уровень амилоидогенных пептидов, которые, как полагают, запускают процесс нейродегенерации при болезни Альцгеймера. Редукция таких пептидов под влиянием церебролизина прямо коррелировала с сопутствующим улучшением обучения и памяти, а также увеличением числа формирующихся синапсов; церебролизин способствовал увеличению плотности синапсов и индукции нейрогенеза в области гиппокампа [29, 30].

Результаты клинического исследования показали, что применение церебролизина у пациентов при болезни Альцгеймера способствовало восстановлению нормального уровня мозгового кровотока (уменьшению цитотоксического отека, стабилизации церебрального кровотока преимущественно в задних отделах головного мозга), уменьшению выраженности нарушений метаболизма в теменных и височных областях коры большого мозга, то есть именно в тех зонах, где нарушения функциональных параметров при болезни Альцгеймера специфичны и выражены наиболее заметно [1, 8].

Данные клинических исследований свидетельствуют об активации церебральных механизмов, связанных с мнестическими процессами и вниманием, даже после однократного введения церебролизина. Этот эффект проявляется уже через 15 мин после инъекции препарата, достигает максимума через 2 ч и сохраняется в течение 8 ч после инфузии [22].

Эффект церебролизина характеризуется двухфазной модуляцией синаптической передачи — кратковременным ингибированием и

последующим длительным повышением синаптической активности, что обусловлено его влиянием на пресинаптические аденозиновые рецепторы и ГАМК-В рецепторы.

Одним из механизмов нейропротективного эффекта церебролизина является увеличение транспорта глюкозы через ГЭБ из кровяного русла в паренхиму головного мозга. Глюкоза проникает через ГЭБ с помощью Na-независимого механизма, регулируемого геном-транспортером глюкозы GLUT1. Экспрессия GLUT1 в эндотелиальных клетках регулируется трофическими факторами. При болезни Альцгеймера уровень этого протеина снижается. Церебролизин регулирует экспрессию GLUT1 на уровне посттранскрипционной стабилизации мРНК, а также специфично повышает экспрессию этого гена в культуре клеток эпителия мозга, увеличивая эффективность трансляции, причем это усиление дозозависимо [14].

После прекращения введения холинергических препаратов состояние больных значительно ухудшалось; однако прогрессирование этого нейродегенеративного заболевания было замедлено; церебролизин является единственным лекарственным средством для лечения деменции, обладающим долговременным действием, которое сохранялось, по крайней мере, в течение 3 мес после прекращения лечения. После курса применения церебролизина отмечено существенное улучшение состояния больных: увеличение активности в повседневной жизни, уменьшение выраженности поведенческих расстройств [13, 27].

Детская неврология

Еще одной сферой применения церебролизина является детская неврология. Препарат с успехом используют для лечения минимальной дисфункции мозга, например, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), последствий закрытой черепно-мозговой травмы, ночного энуреза, гипоакузии.

СДВГ представляет наиболее часто выявляемую форму хронического нарушения поведения в детском возрасте, проявляется такими не свойственными возрастной норме показателями, как избыточная двигательная активность, дефекты концентрации внимания, отвлекаемость, импульсивность поведения, проблемы во взаимоотношениях с окружающими, трудности в обучении. Вместе с тем, дети с СДВГ часто выделяются неловкостью, неуклюжестью, чему соответствуют минимальная статико-локомоторная недостаточность или „мягкие” неврологические симптомы [24].

Лечение СДВГ должно быть комплексным и включать методы коррекции нарушений поведе-

ния, психотерапию, медикаментозная терапия, которую назначают по индивидуальным показаниям, когда нарушения когнитивных функций и проблемы поведения у ребенка не могут быть преодолены только с помощью психолого-педагогических и психотерапевтических методов. В настоящее время при медикаментозном лечении СДВГ применяют стимуляторы ЦНС, трициклические антидепрессанты, тиоридазин, а также препараты ноотропного ряда. При назначении стимуляторов ЦНС у 70–80% детей с СДВГ наблюдают благоприятные краткосрочные эффекты, проявляющиеся улучшением внимания, памяти и когнитивных функций, с одной стороны, а также нормализацией поведения и социальных контактов, с другой. Однако в последние годы основное внимание обращают на оценку долговременных результатов лекарственной терапии СДВГ, поскольку проблемы поведения у таких детей не исчезают по мере взросления, а лишь претерпевают определенные изменения. Нарушения внимания сохраняются и в подростковом возрасте, и у взрослых, становясь причиной академических, профессиональных и социальных трудностей. Кроме того, применение стимуляторов ЦНС может сопровождаться неблагоприятными побочными реакциями. Наиболее частыми из них являются раздражительность, нарушения сна, снижение аппетита, уменьшение массы тела, боль в животе, а также головная боль, тошнота, головокружение, сухость во рту, запор; кроме того, эти препараты не рекомендуют использовать у детей в возрасте до 6 лет. Одной из наиболее существенных побочных реакций при применении стимуляторов ЦНС является торможение роста, поскольку при назначении метилфенидата в дневные часы высвобождаются гормоны роста, нарушается нормальный ритм его суточной секреции с максимумом в ночные часы, что влияет не только на скорость роста, но и на другие критические аспекты физического развития, в частности, половое созревание.

Клинические исследования церебролизина проведены у детей в возрасте от 7 до 10 лет, у которых длительность существования симптомов СДВГ составляла не менее 6 мес. Под влиянием терапии с применением церебролизина клиническое улучшение достигнуто у 60% детей. Нежелательные побочные реакции не наблюдали [5].

У детей с СДВГ назначение церебролизина в течение 1 мес способствовало улучшению характеристик поведения, показателей моторики в виде уменьшения выраженности статико-локомоторной недостаточности, а также когнитивных функций — поддержи-

ваемого, направленного и распределенного внимания [10].

В последние годы установлено, что, пептидная фракция церебролизина проявляет нейронспецифическую нейротрофическую активность. Церебролизин способствует ускорению дифференцировки нервных клеток и формированию их отростков, увеличению количества дендритных шипиков и плотности самих дендритов, стимулируя тем самым нейрогенез и оказывая положительное влияние на синаптическую пластичность в постнатальном онтогенезе. Развитие мозга ребенка происходит не за счет увеличения количества нейронов, а за счет увеличения числа межнейрональных связей. Поэтому одной из важных причин нарушения развития высших психических функций у детей является дефицит межнейрональных связей. С учетом нейротрофического действия церебролизина его применение в терапии СДВГ в целом представляется весьма перспективным [1, 10].

Черепно-мозговая травма

Нейропротективное действие церебролизина значимо и при лечении травматического повреждения головного мозга [14]. В литературе приведены данные о том, что включение церебролизина в схему экспериментальной терапии закрытой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) на фоне острой алкогольной интоксикации способствовало более раннему восстановлению неврологических, морфологических и биохимических показателей у экспериментальных животных, что подтверждает нейропротективное действие препарата. Терапию начинали через 30 мин после механического воздействия. Церебролизин вводили 1 раз в сутки интраперитонеально в дозе 1 мл/кг массы животного в течение 1 нед. Применение церебролизина модифицировало клинические признаки поражения. У опытных животных отмечали достоверно более раннее восстановление рефлексов по сравнению с таковым у животных контрольных групп, которым вводили пираретам и изотонический раствор натрия хлорида [4].

Введение церебролизина уже через 1 сут значимо влияло на динамику регресса неврологических признаков поражения и восстановление условных рефлексов у экспериментальных животных с ЧМТ на фоне острой интоксикации этанолом, что обусловлено способностью препарата уменьшать выраженность цитотоксического отека мозга, стабилизировать мозговой кровоток, препятствовать образованию избыточного количества свободных радикалов, ослаблять нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот. Кроме того, под влиянием

церебролизина отмечали слабовыраженное по сравнению с таковым в контроле полнокровные сосудов в области межполушарной щели, умеренное полнокровие сосудов и единичные мелкоочаговые кровоизлияния в мягких оболочках головного мозга в проекции его базальных отделов. Полученные морфологические данные согласуются со сведениями других авторов о положительном влиянии церебролизина на процессы восстановления в тканях головного мозга экспериментальных животных при повреждении нейронов различного генеза.

Нейропротективное действие церебролизина проявляется в большей сохранности периваскулярных и перикапиллярных областей, уменьшением выраженности воспалительных изменений за счет угнетения патологической активации клеток микроглии, улучшением транспорта глюкозы через ГЭБ, что способствует увеличению числа жизнеспособных клеток после ишемии и гипоксии, торможению апоптоза нейронов. Доказана также мембранопротекторная активность церебролизина. Один из механизмов этого эффекта — активация системы антиоксидантной защиты, важнейшим компонентом которой является система глутатиона, участвующая в регуляции углеводного, липидного и белкового обмена, активности ряда ферментов и других функций [4, 11].

Эффективность церебролизина при ЧМТ доказана и результатами клинических исследований. Применение церебролизина в дозе 30 мл/сут в течение 20 сут способствовало снижению медленной ЭЭГ-активности и повышению высокочастотной активности. Это активирующее действие не зависело от стадии посттравматического процесса, тяжести травмы, длительного применения других ноотропных средств. После применения церебролизина у пострадавших с ЧМТ улучшались когнитивные функции, которые оценивали на основании показателей короткого синдромального теста (Syndrome Kurztest), независимо от тяжести травмы, течения посттравматического процесса или наличия и инвалидизации. Обнаружено также, что назначение церебролизина достоверно улучшало клинический исход в сроки до 1 года после травмы [23]. Установлено благоприятное влияние церебролизина на динамику неврологических симптомов и параметры ЭЭГ у больных в остром периоде тяжелой ЧМТ при применении препарата в суточной дозе 60 мл внутривенно в течение 10 сут [9].

Головная боль

В клинических исследованиях доказана эффективность церебролизина в комбинированной терапии головной боли (ГБ). Причиной

абузусной ГБ (АГБ) является злоупотребление медикаментами, которые применяют по поводу ГБ, поскольку около 90% пациентов при возникновении ГБ используют анальгетики самостоятельно, в то время как препараты, рекомендованные врачом, применяют только около 50% больных. Из всех видов АГБ наибольшее клиническое значение имеет ГБ, связанная со злоупотреблением анальгетиками или комбинированными препаратами (сочетание анальгетиков с другими лекарственными средствами — кодеином, кофеином и др.) [21].

Поскольку у большинства пациентов с АГБ одним из патогенетических факторов является депрессия, препаратами выбора являются антидепрессанты (амитриптилин). В основе патофизиологического обоснования применения антидепрессантов при АГБ лежит положение о тесной сопряженности феноменов боли и депрессии в виде дефицита серотонинергической системы, имеющей сложные взаимодействия с другими нейротрансмиттерными и нейрогуморальными системами мозга. Вместе с тем, его назначение может сопровождаться рядом побочных реакций как центральных (сонливость, утомляемость, нарушения памяти и концентрации внимания), так и периферических (сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочеиспускания), что обусловлено вмешательством в нейромедиаторный обмен. Поэтому возникает необходимость в подборе лекарственного средства, способного, как минимум, устранить побочные реакции антидепрессантов и, как максимум, усилить их действие [15].

Одним из таких препаратов является церебролизин, способный усиливать эффект трициклических антидепрессантов. Препарат оказывает протективное действие на холинэргические нейроны, положительно влияет на спраутинг нейронов и пластичность нейрональных мембран головного мозга, облегчая трансинаптическую передачу. В клинической практике отмечено позитивное влияние церебролизина на лимбическую систему, при этом уменьшается выраженность депрессии, когнитивных нарушений, вегетативных расстройств, устраняется болевой синдром. После применения церебролизина в сочетании с амитриптилином уменьшалась интенсивность боли, что более отчетливо проявлялось, чем в контрольной группе. Имеются сообщения о благоприятном влиянии церебролизина на память и внимание больных [16, 20].

Анализ результатов исследования эффективности церебролизина при АГБ позволяет рассматривать его в качестве своеобразного синергиста патогенетического действия

амитриптилина на основные клинические проявления заболевания (боль, депрессию, тревогу, вегетативную дисфункцию) и корректора побочных реакций, возникающих при применении антидепрессанта (когнитивные нарушения), что обоснованно способствует улучшению качества жизни больных [20].

В литературе имеются данные о положительном эффекте применения церебролизина у наркозависимых больных. При героиновой наркомании уже в I стадии заболевания выявляют ряд характерных признаков психической зависимости, в частности, психоорганический синдром, описанный E. Bleuler в 1911 г. Речь идет о своеобразном снижении уровня личности, выражающемся сужением круга интересов, некоторой пассивностью, психомоторной заторможенностью или эксплозивностью, грубостью; нарушении способности к концентрации внимания, запоминанию, повышенной рассеянности, замедлении ассоциативных процессов. Все признаки психоорганического синдрома наблюдают у больных, злоупотребляющих барбитуратами, седативными и другими средствами, независимо от их вида. Значительно выражены мнестические расстройства — гипомнезия, торпидность мышления. Такие изменения личности отмечают почти у всех больных, что позволяет говорить об особом наркоманическом дефекте, который может быть расценен как психоорганический синдром. На основании этого церебролизин был включен в программу лечения больных героиновой наркоманией в возрасте от 17 до 49 лет. Возраст, в котором пациенты начали употреблять наркотики, преимущественно до 20 лет, длительность заболевания 1–9 лет, в среднем 4 года. Церебролизин применяли, начиная с 14–20-х суток после последнего употребления наркотика. Препарат вводили в течение 5 сут по 5 мл внутримышечно 2 раза в сутки; после перерыва 2 сут курс лечения повторяли. Всего каждому больному проведено по 20 инъекций.

К 20-м суткам лечения с применением церебролизина у пациентов отмечены повышение IQ, отчетливая тенденция к улучшению концентрации внимания и механического запоминания слов, улучшение настроения, снижение тревожности. Достоверно снижалась выраженность астении и апатии, влечения к наркотикам [17].

Таким образом, основанное на принципах доказательной медицины применение в неврологической практике церебролизина — единственного ноотропного препарата с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной таковой естественных факторов роста нервов — способствует повышению активности повсед-

невной жизни, улучшению параметров когнитивных и поведенческих функций, возможности контроля за прогрессированием цереброваскулярной патологии. Результаты многоцентровых клинических испытаний эффективности церебролизина у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, свидетельствуют о том, что благоприятный терапевтический эффект препарата сохраняется в течение 6 мес после прекращения активного лечения.

Анализ результатов исследований церебролизина, в которых участвовали более 2 000 больных, свидетельствует о необходимости максимально раннего назначения препарата при ИИ, что способствует раннему началу программы реабилитации, уменьшению длительности лечения больных в стационаре, забот по уходу за пациентами.

Многолетний опыт применения церебролизина в клинической практике свидетельствует о целесообразности и безопасности его назначения в адекватных дозах — до 50–60 мл/сут для реализации нейропротективных и нейротрофических свойств препарата, его хорошей переносимости в рекомендуемых дозах.

Церебролизин рекомендуют применять при различных патологических состояниях нервной системы не только сосудистого, но и токсического, нейродегенеративного, инфекционного генеза, он способствует более быстрому восстановлению неврологических функций пациента, его социальной адаптации.

Исследования церебролизина продолжаются, ожидается, что в ближайшем будущем будут предоставлены новые интересные данные, что позволит более глубоко раскрыть многогранность клинического действия препарата при различных неврологических заболеваниях.

Список литературы

- Белостоцкая Л.И., Оболенцева Г.В., Чайка Л.А. Влияние церебролизина на функциональное состояние мозга // 4-й Рос. нац. Конгр. „Человек и лекарство”: Тез. докл. — М., 1997. — С.149.
- Виленский Б.С., Одинак М.М., Широков Е.А. и др. Опыт эндолумбального введения церебролизина при полусферном ишемическом инсульте // Журн. неврологии и психиатрии — 2000. — №11. — С.31–34.
- Виленский Б.С., Семенова Г.М., Широков Е.А. Применение церебролизина при ишемическом инсульте // Журн. неврологии и психиатрии — 1999. — Т.99, №4. — С.65–69.
- Головки А.И., Иванов М.Б., Барашин В.А. и др. Терапевтическая эффективность церебролизина и пираретама при закрытой черепно-мозговой травме у крыс на фоне острой интоксикации этанолом // Рос. Биомед. журн. — 2003. — Т.4. — С.482–485.
- Горбачевская Н.Л., Заваденко Н.Н., Якупова Л.П. и др. Электроэнцефалографическое исследование детской гиперактивности // Физиология человека. — 1996. — Т.22, №5. — С.49–55.
- Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. — М.: АЛЕВ-В, 2001. — 272 с.
- Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гаптов В.Б., Тихопой Е.В. Реабилитация в неврологии. — М., 2000. — 52 с.
- Дамулин И.В., Захаров В.В., Левин О.С., Елкин М.Н. Использование церебролизина в нейрогериатрической практике // Достижения в нейрогериатрии /Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина/. — М.: ММА. — 1995. — Ч.1. — С.100–116.
- Димат Х. Церебролизин в терапии черепно-мозговой травмы // Третий междунар. симпоз. по церебролизину. — М., 1991. — С.47–60.
- Заваденко Я.Я., Горбачевская Я.Л., Григорьева Я.В. и др. Церебролизин в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Неврол. журн. — 1999. — №2.
- Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы // Журн. неврологии и психиатрии — 1996. — Т.96, №2. — С.111–114
- Коппи С., Баролин Г. Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии — 1998. — Т.98, №10. — С.30–33.
- Новые данные о церебролизине: эффективность, базирующаяся на доказательствах (обзор по материалам зарубежной научной прессы) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т.3, №6.
- Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. — СПб: ВМедА, 2002. — 77 с.
- Осипова В.В., Рябус М.В., Колосова О.А., Вейн А.М. Принципы терапии хронической ежедневной головной боли // Неврол. журн. — 2001. — №4. — С.53–58.
- Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Красникова Н.И., Раюшкин В.А. Церебролизин и магне В6 в терапии побочных эффектов психотропных средств // Журн. неврологии и психиатрии — 1999. — Т.99, №1. — С.37–41.
- Рохлина М.Л., Козлов А.А., Усманова Н.Н., Смирнова Е.А. Применение церебролизина при героиновой наркомании // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — №3. — С.98–102.
- Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Невролог. журн. — 2001. — Т.6, №3. — С.4–9.
- Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Врач. — 2004. — №6.
- Старикова Н.Л., Ларикина Т.И. Абузусная головная боль: возможности комплексной терапии // Головная боль. — 2005. — №9.
- Феоктистов А.П., Филатова Е.Г., Вейн А.М. Психофизиологические особенности абузусной головной боли // Журн. неврологии и психиатрии — 2002. — №10. — С.13–17.
- Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и др. Опыт применения высоких доз церебролизина при

- сосудистой деменции // *Терапевт. арх.* — 1996. — Т.68, №10. — С.65–69.
23. Alvarez X.A., Sampredo 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. — V.18, N.5. — P.271–278.
 24. Buitelaar J. K., van Engeland H. Epidemiological approaches // *Hyperactivity Disorders of Childhood / Ed. S. Sandberg.* — Cambridge, 1996. — P.26–68.
 25. Hutter-Paier B., Eggenreich U., Windisch M. Effects of two protein-free peptide derivatives on passive avoidance behaviour of 24-month-old rats // *Arzneimittel-Fortschr.* — 1996. — Bd.46, N.3. — S.237–241.
 26. Ladurner G., Kalvach P., Gmeinbauer R. et al. The MCA stroke trial: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cerebrolysin in patients with ischaemic stroke. Neuroprotection in ischaemic stroke // *26-th Intern. stroke conf. of Amer. Heart Assoc.* — 2001.
 27. Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of cerebrolysin therapy // *J. Neural. Transm.* — 2000. — V.107. — P.815–829.
 28. Watanabe Y., Gould E., McEwen B.S. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons // *Brain Res.* — 1992. — V.588. — P.341–345.
 29. Windisch M., Albrecht E., Eggenreich U., Paier B. Neurotrophic effects of the nootropic drug cerebrolysin — a summary // *3rd Int. Conf. on Alzheimer's disease and related disorders.* — Padova, 1992. — P.4–5.
 30. Windisch M., Fruhwirth M., Grygar E., Hutter-Paier B. Cerebrolysin normalizes MAP2 homeostasis after glutamate induced neuronal cell death / XVI World Congress of Neurology. — Buenos Aires, 1997. — Abstracts, N.3. — P.43–48.
 31. Windisch M., Gschane A., Hutter-Paier B. Neurotrophic activities and therapeutic experience with brain derived peptide preparation // *J. Neural. Transm.* — 1998. — V.53. — P.289–298.

Загальноприйняті та нові аспекти застосування препарату церебролізин

Читаєва Г.Є., Никифорова А.М., Сапон М.А.

Статтю присвячено застосуванню препарату церебролізин в різних галузях медицини: нейрохірургії, неврології, психіатрії. Церебролізин — препарат, що містить низькомолекулярні активні пептиди, широко використовується для лікування травматичних, судинних і дегенеративних захворювань нервової системи. Церебролізин має виражену нейропротекторну та нейротрофічну активність (подібну до такої природних факторів росту нервів), покращує якість життя пацієнтів, рухові та мнестичні функції, сприяє контролю за прогресуванням дегенеративних захворювань, вирізняється тривалістю дії, яка зберігається до 6 міс після закінчення курсу лікування, практично не спричиняє побічних реакцій.

The conventional and new aspects for cerebrolysin application

Chitaeva G.E., Nikiforova A.N., Sapov N.A.

The article is devoted to cerebrolysin application in different fields of medicine: neurosurgery, neurology, psychiatry. Cerebrolysin is a medicine that contains low molecular active peptides and is used widely for traumatic, vascular and degenerative nervous system diseases treatment. Cerebrolysin has an expressive neuroprotective and neurotrophic activity (that is similar to natural nervous growing factor), it improves the patients life quality, moving and mental functions and the capacity to control the degenerative disease progress; and it differs due to the long effect, that is maintained up to 6 months after the therapy course has been finished, also it practically has no side reactions.