

## Практикуючому лікарю

### Церебролизин: экспериментальное и теоретическое обоснование клинической эффективности

*Корпоративная информация, представленная компанией ЭБЕВЕ Фарма*

#### *Клиническое применение Церебролизина*

Лекарственный препарат Церебролизин хорошо известен широкому кругу врачей-клиницистов, в первую очередь, неврологам и психиатрам. Церебролизин представляет собой ноотропный пептидергический препарат, который обладает многоаспектным нейронспецифическим нейропротективным действием и уникальной нейротрофической активностью, сходной с эффектом естественных нейротрофических факторов. В отличие от этих факторов, для которых гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является непреодолимым препятствием, Церебролизин легко проникает через него, и при периферическом способе введения обеспечивает достижение максимальной терапевтической активности.

Церебролизин является эффективным протектором когнитивных функций. Он обладает четко выраженным длительным антидемензирующим действием, которое проявляется не только в период активного лечения, но сохраняется в течение длительного времени после окончания курса терапии.

Церебролизин производится методом стандартизованного ферментативного протеолитического гидролиза из очищенного, свободного от липидов белка головного мозга свиней. В его состав входит 15% биологически активных пептидов с молекулярной массой, не превышающей 10000 дальтон (активная фракция), и 85% свободных аминокислот. Постоянство качественного и количественного состава раствора Церебролизина строго контролируется с помощью методов жидкостной хроматографии высокого давления и анализа аминокислот. Применение в процессе производства высокочувствительного метода разделения пептидов по их молекулярной массе позволяет включить в состав Церебролизина только низкомолекулярные пептиды. Это обеспечивает высокую степень очистки Церебролизина от нежелательных примесей и предотвращает попадание пептидов с высокой молекулярной массой в готовый фармацевтический продукт.

Церебролизин не обладает антигенными свойствами и практически не вызывает аллергических реакций. Он не проявляет мутагенного

эффекта и не оказывает тератогенного действия. Благоприятное соотношение пользы и риска, редкость возникновения и доброкачественность протекания побочных явлений позволяют применять Церебролизин при лечении больных самых разных возрастных групп, в том числе лиц пожилого и старческого возраста

В процессе изучения фармакологических эффектов Церебролизина можно условно выделить 3 этапа исследований, результаты которых, в конечном итоге, и привели к формированию современных представлений об этом лекарственном препарате.

В 1980-е годы в экспериментальных исследованиях были установлены нейропротективные свойства Церебролизина. В начале 1990-х годов группой исследователей из Японии доказан нейротрофический эффект Церебролизина, сходный с действием естественного фактора роста нервов. В дальнейшем существование такого эффекта подтверждено в ряде крупных исследовательских центров. Последовавшие затем клинические испытания Церебролизина при сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа подтвердили его эффективность при лечении этих гетерогенных по своей природе синдромов. Кроме того, результаты ряда пробных клинических испытаний Церебролизина свидетельствовали о его эффективности при лечении больных, перенесших острый ишемический инсульт и травматическое повреждение головного мозга. Однако на данном этапе механизмы фармакологического действия Церебролизина раскрыты недостаточно полно. Это давало повод ряду специалистов высказывать мнение о не вполне доказанной эффективности Церебролизина, несмотря на уже имевшийся опыт его успешного клинического применения.

Кардинальные изменения произошли на рубеже веков, с 1995 по 2001 г. В этот период произошел принципиально важный прорыв в изучении механизмов действия Церебролизина, получены убедительные доказательства его эффективности. Это нашло отражение в целом ряде работ, опубликованных в престижных научных журналах, а также в докладах, представленных на международных конгрессах, конференциях и симпозиумах. В них речь шла не только о результатах новых фундаменталь-

ных экспериментальных исследований, позволивших на молекулярном уровне раскрыть неизвестные ранее стороны нейропротективного и нейротрофического действия Церебролизина, но и новейших проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний Церебролизина при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой (цереброваскулярной) деменции, проведенных в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (GCP).

Особый интерес в этом контексте представляет установление антидементизирующего терапевтического эффекта Церебролизина. Это означает, что Церебролизин является средством не просто симптоматической, а патогенетической терапии, так как он может модифицировать течение дементирующего процесса и в полной мере соответствует принципам современной концепции терапевтической и превентивной фармакологической нейропротекции.

С позиций доказательной медицины (“evidence-based medicine”), любое решение, связанное с выбором врачом-клиницистом оптимального для данного больного лекарственного препарата, особенно претендующего на статус нейропротектора, в каждом конкретном случае должно приниматься на основе убедительных доказательств его эффективности.

В применении к Церебролизину важнейшими элементами такой доказательной системы являются:

— экспериментальные доказательства нейропротективного потенциала Церебролизина, полученные на различных моделях повреждения нейронов головного мозга *in vitro* и *in vivo*, в том числе при моделировании альцгеймеровской патологии на линиях трансгенных животных;

— клинические доказательства эффективности Церебролизина, полученные на основании результатов проспективных рандомизированных двойных слепых исследований, проведенных в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (GCP);

— доказательства преимуществ антидементизирующего эффекта Церебролизина по сравнению с другими лекарственными препаратами аналогичной терапевтической направленности.

### **Экспериментальные доказательства эффективности Церебролизина**

Экспериментальные исследования последних лет позволили раскрыть неизвестные ранее механизмы действия Церебролизина, совокупность которых лежит в основе интегративного нейропротективного, в том числе антидементизирующего, эффекта этого лекарственного препарата.

Церебролизин повышает сниженный при болезни Альцгеймера (БА) уровень экспрессии гена GLUT-1 путем посттранскрипционной стабилизации иРНК и повышения эффективности трансляции. Это приводит к увеличению скорости синтеза белка GLUT-1 — транспортера глюкозы из крови в головной мозг через ГЭБ. В результате улучшения снабжения головного мозга глюкозой оптимизируется нарушенный вследствие дефицита питательного субстрата церебральный энергетический метаболизм. Такой эффект установлен как при добавлении Церебролизина к культуре эндотелиальных клеток капилляров головного мозга, являющейся экспериментальной моделью ГЭБ, так и при введении Церебролизина крысам *in vivo*. Так как по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), при деменции скорость метаболизма глюкозы значительно снижена, особенно в лобно-височно-теменных областях коры головного мозга, что коррелирует со степенью выраженности синдрома деменции, то такой механизм действия Церебролизина может иметь важное терапевтическое значение.

На модели, воспроизводящей альцгеймеровскую патологию у трансгенных животных, установлено антиамилоидогенное действие Церебролизина, существенно уменьшающего отложение амилоидных пептидов, которые запускают нейродегенеративный процесс. Этот эффект прямо коррелирует с формированием новых синаптических контактов в головном мозге, улучшением памяти и способности к научению, нарушенных у таких экспериментальных животных. Таким образом, антиамилоидогенное действие Церебролизина вносит вклад в процесс стабилизации когнитивных функций, которой удастся достичь при применении этого лекарственного препарата у пациентов с БА.

Церебролизин препятствует патологической активации клеток микроглии и индукции астроглиоза, характерных для БА, способствует ослаблению процесса высвобождения этими клетками воспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и др.). Такой эффект Церебролизина установлен *in vitro* и *in vivo* при моделировании процесса нейровоспаления, играющего важную роль в патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА. Активация микроглии возникает на начальных стадиях отложения белка-прекурсора амилоида (APP). Это обуславливает высвобождение цитокинов, усиливает локальную воспалительную реакцию микроглии и стимулирует дальнейшую продукцию и процессинг APP, что приводит к «созреванию» амилоидной бляшки. Воспалительные цитокины стимулируют пролиферацию астроцитов, которые, в свою очередь, продуцируют

ряд цитокинов. Таким образом, активированная микроглия и цитокины являются важными компонентами, принимающими участие в дегенерации нейронов в процессе амилоидного каскада. Так как эти компоненты ассоциируются с созреванием амилоидных бляшек и формированием синдрома деменции, они являются важными терапевтическими мишенями для фармакологического вмешательства с помощью Церebroлизина.

Введение Церebroлизина *in vitro* приводит к увеличению в коре головного мозга числа клеток-предшественниц нейронов (стволовых клеток), которые дифференцируются преимущественно во вновь образующиеся нейроны. В дальнейшем это может привести к установлению новых синаптических контактов такими нейронами. В настоящее время вопрос об участии нейрональных стволовых клеток в процессе репарации, происходящей в головном мозге, широко обсуждается в контексте проблемы нейродегенеративных заболеваний. Поэтому такой эффект Церebroлизина, установленный впервые, открывает новую перспективную область исследований механизмов его действия при БА.

Церebroлизин улучшает жизнеспособность нейронов и предотвращает их гибель по механизму апоптоза (программированной клеточной смерти). Это установлено при добавлении Церebroлизина к культуре корковых нейронов эмбрионов цыплят, которую выращивали в условиях депривации нейротрофических факторов. Генетически программированная смерть клетки играет важную роль в процессе эмбриогенеза, когда нервные клетки, не установившие контактов со своими мишенями, погибают по механизму апоптоза в условиях депривации нейротрофических факторов. Однако апоптотический тип смерти клетки возникает и в зрелой нервной системе, при ряде острых и хронических патологических состояний. Так, при острой очаговой ишемии головного мозга отсроченная гибель нейронов в зоне ишемической полутени, окружающей область инфаркта мозга, может происходить в результате апоптоза. При хронических прогрессирующих нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, определенное количество нейронов также может погибать по механизму апоптоза. Таким образом, антиапоптотический эффект Церebroлизина является дополнительным аргументом в пользу нейропротективного потенциала этого лекарственного препарата. Другими словами, Церebroлизин облегчает переживание нейронов в проапоптотических условиях, например, под действием оксидативного стресса.

Носительство аллеля  $\epsilon 4$  гена АРОЕ ассоциируется в популяции с высоким риском развития БА и более поздним возрастом ее начала. Поэтому у трансгенных мышей, у которых с помощью одного из методов генной инженерии, получившего название «нокаут»-технологии, произведено направленное выключение аллеля  $\epsilon 4$  гена АРОЕ, выявляли раннюю дегенерацию. Она характеризовалась выраженным нарушением ветвления дендритов в лобных долях коры головного мозга, существенным снижением представленности белка, ассоциированного с микротрубочками (MAP2), и иммунореактивности синаптофизина. Это коррелировало с нарушениями пространственной ориентации и способности к научению в водном лабиринте. Церebroлизин (при условии его введения таким экспериментальным животным в течение 28 дней) способствовал восстановлению процесса ветвления дендритов до нормального уровня и увеличивал представленность MAP2, что свидетельствовало о восстановлении функции цитоскелета нейронов. Кроме того, Церebroлизин нормализовал иммунореактивность синаптофизина, а это коррелировало с увеличением числа синаптических контактов. Таким образом, Церebroлизин способствовал практически полной коррекции поведенческого дефицита у экспериментальных животных, которые в функциональном отношении становились неотличимыми от нормальных мышей контрольной группы.

На различных экспериментальных моделях установлено, что Церebroлизин предотвращает утрату MAP2, которая является маркером ранней стадии повреждения нейронов. В условиях острого ишемического повреждения головного мозга Церebroлизин ингибирует действие  $Ca^{2+}$ -зависимых внутриклеточных протеаз, таких как кальпаин, препятствуя процессу распада MAP2. При хроническом повреждении нейронов (на модели нейродегенерации) восстановление представленности MAP2 под влиянием Церebroлизина является следствием увеличения уровня экспрессии гена, кодирующего этот белок. Таким образом, Церebroлизин способствует стабилизации цитоскелета и сохранению пластичности нейронов как при остром, так и хроническом их повреждении. Действие Церebroлизина в качестве ингибитора патологической гиперактивации  $Ca^{2+}$ -зависимой протеазы кальпаина, препятствующее протеолитической деградации цитоскелета нейронов, является дополнительным доказательством нейропротективного потенциала этого лекарственного препарата.

Произшедший в последние годы своеобразный прорыв в знаниях о Церebroлизине, заклю-

чающийся в том, что были открыты неизвестные ранее механизмы его действия, органически вписывается в контекст ранее полученных экспериментальных данных, которые явились основой представлений об эффективности этого лекарственного препарата. В настоящее время уже не вызывает сомнений тот факт, что Церебролизин поддерживает нормальное функционирование нейронов, их нейротрансмиттерный фенотип и синаптическую передачу, облегчает переживание и обеспечивает защиту различных популяций нейронов центральной и периферической нервной системы в условиях воздействия на них различных повреждающих факторов. Становится понятным, почему Церебролизин способствует восстановлению функции памяти и научения у экспериментальных животных на всех моделях острого и хронического повреждения нейронов. Церебролизин предотвращает дегенерацию значительной части холинергических нейронов, возникающую после разобщения их связей с клетками-мишенями в результате аксотомии на уровне бахромки свода, которая представляет собой экспериментальную модель альцгеймеровской патологии. Это означает, что Церебролизин и *in vivo* проявляет действие, сходное с эффектом естественного фактора роста нервов, которое первоначально было установлено *in vitro*.

На различных экспериментальных моделях показано, что Церебролизин уменьшает степень выраженности цитотоксического отека головного мозга, способствует стабилизации мозгового кровотока, уровень которого был снижен вследствие двусторонней окклюзии сонной артерии у крыс. Церебролизин воздействует на ключевые звенья патогенеза острой очаговой церебральной ишемии, препятствуя образованию избыточного количества свободных радикалов кислорода и

ослабляя нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата)

Таким образом, на основании совокупности данных, полученных в настоящее время, можно сделать вывод о том, что на стадии доклинических экспериментальных исследований эффективность Церебролизина при острых и хронически протекающих повреждениях головного мозга убедительно доказана.

**Церебролізин: Експериментальне та теоретичне обґрунтування клінічної ефективності**  
*Корпоративна інформація,  
надана компанією ЕБЕВЕ Фарма*

Церебролізин — нейротрофічний та нейропротекторний лікарський засіб, широко відомий практичним лікарям, застосовується в клінічній практиці протягом кількох десятиріч. Незважаючи на те, що його ефективність доведена у багатьох дослідженнях, механізми його дії залишалися недостатньо розкритими. У завершених наприкінці ХХ сторіччя експериментальних дослідженнях встановлені механізми, сукупність яких є підґрунтям нейрозахисної та нейротрофічної дії церебролізину. Отримані останніми роками результати експериментальних досліджень переконливо доводять наявність підстав для твердження про ефективність церебролізину при пошкодженні головного мозгу як з гострим, так і хронічним перебігом.

**Cerebrolysin: experimental and theoretical vindication of clinical effectiveness**

*Corporate data by company EBEWE Pharma*

Cerebrolysin – neurotrophic and neuroprotective pharmaceutical drug – is well known to practitioners, and was used in clinical practice for several decades. Despite its clinical effectiveness, shown by many clinical investigations, mechanisms of its action remained unknown. The investigations of the last years of 20<sup>th</sup> century have clarified obscure thus far mechanisms, cumulative evidence of which underlies the neuroprotective and neurotrophic actions of cerebrolysin. The results of recent experimental investigations brought out clearly the reasons for assertion about cerebrolysin effectiveness in brain injury, both with acute and chronic course.