

**Церебролизин:
данные новых зарубежных и отечественных исследований**

*Н.Н. Заваденко
Кафедра нервных болезней
педиатрического факультета РГМУ,
Москва*

К числу психотропных препаратов, постоянно привлекающих к себе значительный интерес практических врачей, относятся ноотропы (от греческих слов “ноос” - мышление, разум и “тропос” - стремление) По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ноотропные препараты - это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к неблагоприятным воздействиям. По химической структуре ноотропы представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств. В качестве основных рассматриваются следующие классы ноотропов: 1 - производные пирролидона (пирацетам, этирацетам, анирацетам), 2 - производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (фенибут, пантогам, гаммалон), 3 - нейропептиды и их аналоги (церебролизин, свмакс), 4 - производные пиридоксина (пиритинол, гутимин), 5 - цереброваскулярные средства (нимодипин, ницерголин, винпоцетин, винкамин), 6 - многокомпонентные лекарственные средства (инстенон, танакан) и ряд других.

Одним из наиболее широко используемых ноотропов, относящихся к группе нейропептидов, является церебролизин. Уникальность этого препарата заключается в широком спектре показаний для его применения, охватывающим практически все возрастные группы больных. Несмотря на многолетний опыт использования церебролизина, в последние годы были получены научные данные, позволившие по-новому подойти как к оценке механизмов его действия, так и к проведению лечения церебролизином при различных заболеваниях нервной системы.

Церебролизин представляет собой очищенный гидролизат головного мозга свиньи и содержит биологически активные аминокислоты и пептиды с низким молекулярным весом. Церебролизин представляет собой смесь из примерно 2000 веществ, в основном пептидов и аминокислот, но какие именно из множества его компонентов обеспечивают благотворный эффект, остается недостаточно выясненным. Тем не менее установлено, что фармакологически активная фракция препарата представлена нейропептидами, молекулярный вес которых не превышает 10000 дальтон.

Механизм действия

Как было показано в последние годы, пептидная фракция церебролизина проявляет нейрон-специфическую нейротрофическую активность. Нейротрофические факторы представляют собой секреторные белки, действующие непосредственно на нейроны. Подобно естественным ростовым факторам, биологически активные пептиды церебролизина индуцируют нейрональную дифференцировку, обеспечивают долговременное переживание и поддерживают регенерацию нейронов, а также защищают их от ишемических и токсических повреждений, отчасти благодаря тому, что церебролизин способен предотвращать образование свободных радикалов. Фактор роста нервов (ФРН) - первый открытый белок, стимулирующий рост, представляет особый интерес в связи с его специфическим действием на холинергические нейроны базальных отделов переднего мозга. T.Satou et al. получили данные о том, что действие церебролизина сходно с эффектом ФРН. Церебролизин увеличивал переживание и реакцию спраутинга нейронов ствола мозга цыплят *in vitro*. Установлена способность этого препарата ускорять дифференциацию нервных клеток и процесс формирования их отростков, увеличивать количество дендритных шипиков и плотность самих дендритов, стимулируя тем самым нейрогенез и оказывая положительное влияние на синаптическую пластичность в постнатальном онтогенезе. Вместе с тем церебролизин стимулирует в мозге аэробный метаболизм, что сопровождается активизацией белкового синтеза и функций ионных насосов, причем данный эффект строго специфичен для мозга.

Показано нейромодулирующее действие церебролизина на центральную нервную систему (ЦНС), подтверждавшееся его стимулирующим влиянием на электрофизиологические процессы в коре и гиппокампе.

Эндогенный аденозин отвечает за торможение синаптической передачи и снижение возбудимости нейронов во время гипоксии и гипогликемии. По-видимому, данный эффект имеет нейропротекторное значение и является результатом снижения высвобождения глутамата из пресинаптических терминалей и последующего уменьшения поступления кальция в нейроны.

В дальнейшем H.Xiong et al. показали, что церебролизин тормозит синаптическую передачу в области CA1 гиппокампа крыс через ГАМК-В рецепторы, которые представляют собой основу мощной и разнонаправленной тормозной системы в мозге млекопитающих. Пресинаптические и постсинаптические действия ГАМК-В рецепторов описаны в различных отделах мозга, включая гиппокамп. Церебролизин преимущественно действует на пресинаптические ГАМК-В рецепторы и не имеет заметных постсинаптических ингибиторных эффектов. Избыточное высвобождение возбуждающих аминокислот, в особенности глутамата, из пресинаптических терминалей обычно рассматривается в качестве причины нейрональных повреждений, вызванных ишемией и гипоксией. Можно ожидать, что агонист ГАМК-В рецепторов способен воспрепятствовать нейрональным повреждениям, обусловленным эксайтотоксической травмой, поскольку известно, что активация ГАМК-В рецепторов подавляет вызванную реакцию в виде высвобождения возбуждающих аминокислот. Одновременная активация пресинаптических ГАМК-В рецепторов и аденозиновых A1 рецепторов может представлять собой особенно эффективный путь контроля высвобождения глутамата.

Важным достижением междисциплинарных исследований последних лет явилось раскрытие некоторых общих механизмов, приводящих к гибели нейронов при острых поражениях мозга (гипоксических, ишемических, травматических, токсических) и хронических прогрессирующих нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, боковой амиотрофический склероз). К этим механизмам относятся эксайтотоксичность - токсическое действие на нейроны повышенных концентраций возбуждающих аминокислот, "окислительный стресс", сопровождающийся повреждением мембран нейронов высокорективными формами свободных кислородных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, а также дефицит нейротрофических факторов, в связи с которым лишаются трофической поддержки нервные клетки и запускаются механизмы их запрограммированной гибели (апоптоза). Таким образом, уникальное комплексное и многоаспектное действие церебролизина позволяет рассматривать его не только как традиционно используемый препарат с метаболическим действием, но и в качестве современного нейропротекторного средства.

Церебролизин при деменциях и цереброваскулярной недостаточности

С увеличением продолжительности жизни населения наблюдается рост заболеваемости деменциями, которые стали одной из самых актуальных проблем в неврологии и психиатрии. К наиболее частым причинам деменции относятся хронические нейродегенеративные заболевания (прежде всего болезнь Альцгеймера) и цереброваскулярная недостаточность. С целью оценки терапевтической эффективности церебролизина E.Ruther et al. проведено проспективное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование, в котором участвовали 120 пациентов с болезнью Альцгеймера легкой или умеренной степени тяжести, Церебролизин назначался 1 раз в день, по 30 мл в 100 мл физиологического раствора внутривенно, с понедельника по пятницу, в течение четырех недель. В качестве плацебо использовался физиологический раствор в количестве 130 мл. Уже через две недели лечения было обнаружено достоверное улучшение состояния больных, получавших церебролизин, по данным общей клинической оценки, шкале гериатрической клинической оценки, активности повседневной жизни и результатам психологического тестирования. Продолжение лечения в течение последующих двух недель способствовало более выраженному клиническому улучшению. Всего положительный эффект на фоне лечения был достигнут в 61,7% случаев. Через 6 месяцев после завершения лечения была проведена повторная оценка состояния 101 больного. При этом у 25% больных, получавших церебролизин, сохранялось улучшение состояния, наступившее непосредственно после курса лечения. Согласно заключению этих авторов, церебролизин существенно замедлял или даже приостанавливал прогрессирование нейродегенеративного процесса. С одной стороны, это выражалось в довольно быстром клиническом улучшении во время лечения, а с другой - позволило достигнуть долговременной стабилизации. Отечественными исследователями также подтверждена эффективность церебролизина в лечении болезни Альцгеймера и сосудистых деменций.

Комплексное нейропротекторное, метаболическое и нейротрофическое действие церебролизина определяет его эффективность в лечении ишемического инсульта как в остром периоде, так и на восстановительном этапе. Концепция метаболической защиты мозга, сформулированная Е.И. Гусевым, определяет основные направления купирования "ишемического каскада" - ряда последовательных патобиохимических реакций, возникающих вследствие ишемии (гипоксии) мозга. Препараты, западающие нейротрофическим и нейропротекторным действием, способствуют более значительному регрессу неврологического дефицита, чем средства, улучшающие перфузию тканей мозга. Это объясняется тем, что вазоактивные препараты оказывают действие лишь на начальный этап "ишемического каскада", тогда как препараты с нейротрофической активностью обладают нормализующим эффектом на ряд последующих его этапов, сопровождающихся нарушениями внутриклеточного метаболизма. В остром периоде церебролизин может способствовать лучшему переживанию нейронов в области

вокруг очага поражения, в которой нервные клетки могут достаточно долго находиться в жизнеспособном, но не функционирующем состоянии. Эта область характеризуется обратимым характером клеточного поражения и окружает зону полного (необратимого) клеточного поражения в центре ишемического очага.

Как подчеркивают G.S. Barolin et al., путей воздействия на зону необратимого поражения при ишемическом инсульте не существует. Между тем, оказывая влияние на окружающую ее область, возможно:

- 1) *сберечь клетки, непосредственно обеспечивающие мозговые функции, которые в противном случае могли бы быть потеряны;*
- 2) *сохранить другие клетки, которые образуют клеточный пул и, находясь на отдалении, способны взять на себя функции клеток погибшей зоны. Благодаря этому становится возможным восполнение первоначально утраченных функций в ходе реабилитационного обучения.*

На основании полученных результатов G.S. Barolin et al. приходят к следующим выводам. Глобальные церебральные функции (прежде всего социальные контакты, настроение, независимость от посторонней помощи и т.д.) в наибольшей мере поддавались влиянию дополнительной терапии церебролизином, нежели локальные церебральные функции (речь и двигательные функции). Дополнительное назначение церебролизина ускоряет восстановление нарушенных функций и дает достоверно лучшие результаты (по всем показателям, на которые оно влияет) при более раннем его назначении после развития инсульта.

Лечение диабетической нейропатии

До недавнего времени к основным показаниям для назначения церебролизина относили деменции, последствия сосудистых и травматических церебральных поражений. В связи с этим особый интерес представляют данные G. Biesenbach et al., изучавших в ходе плацебо-контролируемого исследования эффективность этого препарата при лечении диабетической нейропатии с болевым синдромом у 25 пациентов с диабетом типа 2 (14 женщин, 11 мужчин, средний возраст 62 ± 4 года, длительность течения диабета 15 ± 8 лет). Больные получали инфузии церебролизина ежедневно в течение 10 дней (по 20 мл в 500 мл раствора Рингера). В контрольной группе 10 больных с сахарным диабетом типа 2, подобранных в соответствии с возрастом и длительностью заболевания (7 женщин, 3 мужчин, возраст 66 ± 9 лет, давность диабета 12 ± 5 лет), получали ежедневно в течение 10 дней инфузии витаминов группы В (5 мл комплекса витаминов группы В в 500 мл раствора Рингера). Проводились сравнения с использованием балльной шкалы для пяти симптомов (БПС), а именно: болей, дизестезии, парестезий, нарастания симптомов в ночные часы, расстройств сна (оценка от 0 до 3 баллов), и графической визуально-аналоговой оценочной шкалы (ВАШ) для регистрации степени выраженности болей (шкала от 0 до 100 мм) в начале и конце инфузионной терапии, а также через 6 недель после ее завершения. Лечение церебролизином приводило к достоверному снижению общего показателя БПС с 9.1 ± 2.2 в начале лечения до 5.3 ± 2.1 через 6 недель ($p < 0.001$) и к снижению значения ВАШ с 4.7 ± 1.1 до 3.1 ± 1.2 ($p < 0.001$) за тот же период наблюдения. В противоположность этому, в контрольной группе уменьшение общего показателя БПС с 7.9 ± 1.2 в начале лечения до 6.6 ± 1.1 произошло лишь через 6 недель ($p < 0.05$), в то время как соответствующие значения ВАШ изменились от 4.5 ± 0.6 до 4.0 ± 0.5 (различия недостоверны). Таким образом, терапия церебролизином приводила к достоверному субъективному регрессу проявлений диабетической нейропатии с болевым синдромом у пациентов с диабетом типа 2 на протяжении по крайней мере 6 недель.

Симптоматическая терапия периферической диабетической нейропатии обычно имеет ограниченную эффективность и может сопровождаться побочными эффектами. В обсуждаемом плацебо-контролируемом исследовании инфузионная терапия церебролизином в течение 10 дней приводила к клиническому улучшению проявлений нейропатии с болевым синдромом у пациентов с диабетом типа 2, которое сохранялось по меньшей мере 6 недель. Побочные эффекты лечения отсутствовали. Кроме того, процент больных, не отреагировавших на лечение (балльные оценки снизились менее чем на 20%), был гораздо более высоким в контрольной (70%), чем в лечебной группе (16%, $p < 0.05$).

Дефицит ростовых факторов, который особенно характерен для токсической нейропатии, по-видимому, является одним из патогенетических механизмов при диабетической нейропатии. Данный дефицит в основном обуславливается снижением выработки нейротрофинов в клетках-мишенях [28]. В экспериментах на животных показано, что экзогенное введение рекомбинантных нервных ростовых факторов и нейротрофина 3 приводит к возрастанию скоростей нервной передачи у крыс с диабетом.

Даже учитывая доказанные нейротрофические эффекты церебролизина, быстрое клиническое улучшение, наблюдавшееся в настоящем исследовании у пациентов с диабетической нейропатией с болевым синдромом, объяснить довольно сложно. Регресса нейрофизиологических нарушений следует ожидать после длительной терапии церебролизином, тогда как уменьшение выраженности клинической симптоматики было обнаружено авторами всего через 10 дней инфузионной терапии. Одномоментное количественное определение скоростей и амплитуд нервной передачи за этот короткий период не осуществлялось. Тем не менее можно считать обоснованным существование патогенетической основы для эффективности церебролизина при лечении

диабетической нейропатии с болевым синдромом, что подтверждается долговременным сохранением его действия в течение 6 недель после окончания лечения. Для подтверждения результатов настоящей работы необходимо проведение долгосрочных плацебо-контролируемых исследований на больших группах больных.

Применение в нейрopedиатрии

Значительные перспективы имеет применение церебролизина в нейрopedиатрии и детской поведенческой неврологии. Проблемы девиантного развития, трудностей обучения и нарушений поведения у детей находятся в центре внимания широкого круга специалистов. Одним из основных факторов, лежащих в основе их патогенеза, являются нарушения функций ЦНС, возникающие вследствие неблагоприятных воздействий на развивающийся мозг. В результате этих воздействий может изменяться нормальный ход созревания функциональных систем мозга, обеспечивающих такие сложные интегративные процессы и функции, как поведение, речь, внимание, память, восприятие, праксис. Двумя распространенными примерами таких состояний могут служить синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), рассматривающийся в настоящее время как один из клинических вариантов минимальных мозговых дисфункций (ММД), и посткоммоционный синдром у детей.

Лечение ишемического инсульта

G.S. Barolin et al. предприняли систематическое исследование эффективности церебролизина при лечении ишемического инсульта. Действие церебролизина изучалось при его назначении в качестве дополнительного средства к основной терапии. Все больные получали лечение по стандартизированной схеме (в виде гемодилуции в сочетании с другими необходимыми мерами и постепенным переходом к нейрореабилитации) и проходили одинаковое обследование с использованием нейрореабилитационной шкалы Баролина. В этой методике применяется четырехступенчатая шкала оценки от незначительного ограничения до полной утраты функций (от 25 до 100%). Параметры, для которых производится градация, включают:

1. *Парциальные дисфункции движения в четырех конечностях, речь, прием пищи, выделительные функции, уровень бодрствования, интеллект, настроение;*
2. *Глобальные функции - общая двигательная активность и независимость от посторонней помощи.*

Начиная с определенного момента, группе больных в дополнение к современной стандартизированной терапии назначался церебролизин по 50 мл ежедневно в течение 3 недель. Выбор этой дозы основывался на предшествовавшем опыте применения церебролизина, согласно которому при коротком курсе его назначения в остром периоде инсульта рекомендуется доза 50 мл в день, а при длительном лечении - 30 мл в день. Было показано, что более высокие дозы не приводят к дополнительному повышению эффективности лечения, тогда как низкие дозы не позволяют достичь оптимальных результатов. Всего G.S. Barolin et al. сравнили результаты лечения 318 больных с ишемическим инсультом (контрольная группа), которым назначалась стандартизированная терапия, и 100 больных, получавших в дополнение к ней церебролизин.

При первоначальном анализе был произведен отбор больных, которые подходили под следующие критерии: перенесли инсульт в бассейне средней мозговой артерии (СМА), о них имелась достаточно подробная документация за 21 день наблюдения, поступили на лечение в течение 3 недель после инсульта, имели сопоставимые исходные показатели. Всего было отобрано 20 случаев инсульта в правой СМА и 20 случаев инсульта в левой СМА в группе на лечении церебролизинем, с которыми сравнивались 80 случаев инсульта в левой СМА и 60 случаев инсульта в правой СМА контрольной группы. Как показал сравнительный анализ, в группе на лечении церебролизинем были получены достоверно лучшие результаты, которые выражались в том, что при лечении церебролизинем улучшение состояния происходило быстрее; данное улучшение в значительной степени проявлялось в расширении социальных контактов, независимости от посторонней помощи и улучшении интеллектуальных возможностей. При этом отмечались значительные различия исходов в зависимости от лево- и правосторонней локализации церебрального поражения. При правополушарных поражениях улучшение наблюдалось только со стороны перечисленных глобальных характеристик исхода. В то же время при левополушарных поражениях улучшались также локальные церебральные функции, в частности двигательные функции и речь.

Затем авторы перешли к сравнению больших групп пациентов без ограничения отбора лишь случаями инсульта в СМА. Сравнивались 76 больных, получавших церебролизин, со 166 больными из контрольной группы, которые удовлетворяли следующим характеристикам: все виды локализации инсульта, идентичность исходных показателей по градации нарушений функций и по оценке с помощью нейрореабилитационной шкалы Баролина. Как показали полученные результаты, при отсутствии строгих ограничений в отборе больных в группе, которой назначался церебролизин, определялось гораздо более достоверное улучшение результатов по сравнению с контрольной группой. Наиболее значительное различие между группами с лечением церебролизинем и контрольной касалось трудовых возможностей и самообслуживания. Оба показателя улучшились через 2 и 3 недели после начала терапии; различия между группами с лечением церебролизинем и контрольной были статистически достоверными.

По показателям интеллектуальных возможностей и вербальной коммуникации достоверное улучшение проявилось через 2 недели, но через 3 недели оно характеризовалось лишь тенденцией без статистической значимости. Представляется вполне логичным то, что коэффициент глобальных функций (как производная характеристика от перечисленных показателей) имел аналогичную динамику: достоверно лучший исход в группе с лечением церебролизином проявлялся на 2 и 3 неделях. Следует отметить, что расстройства вербальной коммуникации (главным образом за счет афазии) могут классифицироваться как сочетания локальных церебральных симптомов и глобальных нарушений. По характеристикам изолированных двигательных нарушений (в частности, параличей конечностей) достоверных различий между двумя группами обнаружено не было.

Поскольку цель лечения состояла в сохранении жизнеспособности нервных клеток вокруг очага поражения и благоприятный исход при сохранении перенесших патологические воздействия клеток напрямую зависел от раннего применения мер по их сохранению, G.S. Barolin et al. провели третье сравнение, сопоставляя результаты обследования тех больных, которых стали лечить в первые 7 дней, и больных, начавших получать терапию лишь после 14 дня. При дополнительном назначении церебролизина к обычному стандартизированному лечению на раннем этапе лечения инсульта (на 1 неделе) наблюдался статистически достоверный лучший исход по коэффициенту глобальных функций. С другой стороны, в тех случаях, когда церебролизин назначался позднее, чем через 2 недели после инсульта, это не сопровождалось статистически достоверными различиями с группой, получавшей стандартизированную терапию без добавления церебролизина.

Синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии (СДВГ)

Действие церебролизина на проявления СДВГ изучалось в ходе открытого контролируемого исследования в группе из 42 детей в возрасте от 7 до 10 лет. Церебролизин назначался в виде внутримышечных инъекций по 2 мл в утренние часы в течение 30 дней. Дети с синдромом доброкачественной внутричерепной гипертензии контрольной группы (30 человек того же возраста) получали низкие дозы поливитаминов внутрь, через день в течение месяца. Состояние пациентов оценивалось до начала лечения и в день его окончания. Программа обследования включала анкетирование родителей с помощью структурированного опросника (на основе которого рассчитывались балльные оценки характеристик поведения детей), неврологический осмотр, включавший методику исследования моторики и координаторной сферы с оценкой по балльной шкале, а также исследование внимания с помощью корректурной пробы, теста Струпа, субтеста “кодирование” из методики Векслера и серии проб на время реакции и реакцию выбора с помощью специального прибора. В ходе индивидуальной оценки положительными результатами лечения считались в тех случаях, когда у ребенка улучшались характеристики поведения, наблюдался регресс статико-локомоторной недостаточности, существенно улучшались показатели выполнения по меньшей мере двух заданий на внимание при отсутствии ухудшения результатов в двух других. Положительная динамика к концу курса лечения церебролизином была достигнута у 60% детей с СДВГ и лишь у 10% детей контрольной группы. Полученные при лечении церебролизином положительные результаты необходимо оценивать с точки зрения своевременности коррекции характерных для СДВГ когнитивных и поведенческих нарушений. Известно, что к подростковому периоду при СДВГ часто наблюдается ухудшение школьной успеваемости, нарастание нарушений поведения, агрессивности, трудностей во взаимоотношениях в семье и школе. Подросткам с СДВГ свойственны “бунтарский” дух, отрицание авторитетов, незрелое и безответственное поведение, нарушение семейных и общественных правил, значительные трудности в выборе и освоении профессии. У многих из них проявляется тяга к употреблению алкоголя и наркотиков. В связи с этим усилия специалистов должны быть направлены на своевременное выявление и коррекцию СДВГ.

Церебролизин при черепно-мозговой травме

Другой медицинской проблемой со значимыми социальными последствиями является черепно-мозговая травма. Показано, что не менее, чем в одной трети случаев, в отдаленном периоде сотрясения головного мозга у детей формируется посткоммоционный синдром, характеризующийся церебро-астеническими проявлениями, статико-локомоторной недостаточностью, нарушениями когнитивных функций (главным образом памяти и внимания), трудностями школьного обучения и нарушениями поведения. С целью исследования терапевтической эффективности церебролизина при посткоммоционном синдроме было обследовано 38 детей с данным состоянием в возрасте от 7 до 12 лет. Давность сотрясения головного мозга составляла от 6 месяцев до 3 лет. Первой группе из 28 человек назначался церебролизин в виде внутримышечных инъекций по 2.0 мл в утренние часы, второй группе из 10 человек (контрольной) -никотинамид (вазоактивный препарат, не имеющий ноотропных свойств) в виде однократного приема в утренние часы в дозе 0.005 г после еды. В обеих группах лечение продолжалось в течение 1 месяца. Оценка эффективности терапии по окончании курса лечения (день 30-й) и еще через месяц (день 60-й) производилась индивидуально для каждого больного. Процедура обследования включала анкетирование родителей с помощью структурированного опросника, неврологический осмотр с исследованием моторики и координаторной сферы по балльной шкале, оценку слухоречевой и зрительной памяти, а также внимания с помощью четырех тестов (подсчет кружков в секторах круга, таблицы Шульце, субтесты “кодирование” и “лабиринты” из методики Векслера). В день 30-й общее улучшение состояния, сопровождавшееся положительной динамикой характеристик поведения, оценок за выполнение координаторных проб, тестов на память и внимание,

отмечалось у 57% детей, получавших церебролизин, и только у 20% пациентов контрольной группы. Важно отметить, что в отличие от контрольной группы положительное влияние церебролизина на поведение, двигательные и когнитивные функции детей с посткоммоционным синдромом сохранялось и в день 60-й, то есть через месяц после окончания лечения. Полученные результаты свидетельствовали о достаточно стойком терапевтическом эффекте церебролизина, что могло обуславливаться его нейротрофическим действием.

Микроэлементы и минимальная мозговая дисфункция (ММД)

Интересные данные были получены Е.М.Бурцевым и соавт., анализировавшими содержание 25 микроэлементов в волосах 36 детей с ММД до и после курса лечения церебролизином в течение 1 месяца. Наряду с хорошим клиническим эффектом, после курса церебролизина в группе детей с ММД определялись следующие достоверные изменения: возрастание содержания структурных элементов ЦНС магния и кальция, увеличение выведения нейроактивных микроэлементов марганца, селена, меди и цинка, снижение концентрации нейротоксичных алюминия и свинца. С помощью спектрального анализа авторами было обнаружено значительное содержание в составе церебролизина структурных нейроактивных элементов, в том числе магния, калия, фосфора и эссенциального микроэлемента селена. Согласно их выводам, благоприятное действие церебролизина при ММД может быть связано с его влиянием на антиоксидантный и элементный гомеостаз.

Использование препарата при эпилепсии

М.И.Медведев и соавт. опубликовали результаты предварительного исследования эффективности церебролизина в лечении нарушений нервно-психического развития при эпилепсии у детей. Было обследовано 16 детей в возрасте от 2,5 до 10 лет с различными формами эпилепсии (6-инфантильные спазмы, 3-синдром Леннокса-Гасто, 4-абсансная эпилепсия, 2-парциальная эпилепсия, 1-фебрильные судороги в анамнезе). Все больные находились в состоянии клинической ремиссии с полным отсутствием припадков на протяжении как минимум шести месяцев. Церебролизин вводился внутримышечно, в утренние часы по следующей схеме: 0,1 мл в 1-й день с последующим индивидуальным повышением дозы до 2,0 мл. Всего проводилось 30 инъекций ежедневно или через день, продолжительность курса варьировала от 30 до 60 дней. Были получены следующие результаты: улучшение двигательных функций было достигнуто в 79% случаев, когнитивных функций - в 81% случаев, речевых функций - в 15% случаев. Пяти больным с наиболее выраженными нарушениями двигательных, речевых функций и интеллектуального развития через несколько месяцев был назначен повторный курс лечения церебролизином. Если после 1-го курса положительный терапевтический эффект был отмечен лишь у двоих, то после 2-го курса - у четверых больных. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае не было зафиксировано каких-либо неблагоприятных эффектов проводившегося лечения, включая рецидив эпилептических припадков или отрицательную динамику на ЭЭГ. Полученные результаты интерпретируются авторами с учетом нейротрофического действия церебролизина и теории олигосинаптогенеза, согласно которой дефицит межнейрональных связей в ЦНС может приводить к аккумуляции избыточной энергии в нейронах, деполаризации наружной нейрональной мембраны и формированию эпилептического очага. Дефицит нейрональных связей не только потенцирует эпилептическую активность, но также является ведущей причиной нарушений развития психических функций. Необходимо подчеркнуть то, что развитие мозга ребенка происходит не за счет увеличения количества нейронов, а за счет возрастания числа межнейрональных связей, что принципиально важно для определения тактики лечения детей, имеющих эпилептические припадки и нарушения развития.

Учитывая комплексное действие церебролизина на развивающийся мозг и прежде всего - его нейротрофическую активность, можно заключить, что его применение особенно перспективно в детском возрасте, во время процессов интенсивного созревания ЦНС и активного образования межнейрональных связей.

Список использованной литературы можно получить в редакции.

Церебролизин: новейшая научная информация

Апрель, 2000

В апреле 2000 г в Стокгольме (Швеция) состоялся 6-ой Международный симпозиум, посвященный достижениям в области терапии болезни Альцгеймера. На этом симпозиуме Австрийская исследовательская группа представила новые данные, полученные в клинических условиях с использованием современных методов нейровизуализации. Результаты исследования показывают, что лечение *Церебролизин*ом больных, страдающих болезнью Альцгеймера (БА), способствует восстановлению нормального уровня мозгового кровотока и уменьшает степень выраженности нарушений церебрального метаболизма в теменных и височных областях коры головного мозга, т.е. в тех зонах, в которых нарушения этих функциональных параметров при БА являются специфическими и выражены наиболее заметно.

Июнь, 2000

Результаты недавно завершившегося двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического испытания эффективности Церебролизина при лечении больных с ишемическим инсультом, развившимся в бассейне средней мозговой артерии, были представлены проф. Kalvach (Чехия) на 6-ой Международной конференции, посвященной различным аспектам лекарственной терапии (Mondsee, Австрия). Эти данные убедительно подтверждают эффективность Церебролизина при лечении ишемического инсульта. У больных, получавших Церебролизин, отмечено значительное улучшение двигательных и когнитивных функций, а также способности выполнять действия, связанные с различными видами активности повседневной жизни. При этом Церебролизин приводил к значительно более быстрому восстановлению утраченных функций, чем это наблюдалось у больных контрольной группы. Особенно важно, что в группе больных, получавших Церебролизин, показатель смертности был ниже. Это исследование будет направлено для публикации в журнале "Stroke".

Долговременный эффект Церебролизина, проявляющийся при лечении больных, страдающих болезнью Альцгеймера, описан в работе профессора Ruether, которая опубликована в июньском выпуске Journal of Neural Transmission. Автору удалось показать, что благоприятный клинический эффект Церебролизина, который был достигнут в результате лечения, продолжавшегося всего один месяц, сохранялся на протяжении 6 месяцев после прекращения лечения. Между тем, у больных, получавших плацебо, в аналогичный период времени наблюдалось ухудшение, обусловленное прогрессирующим характером заболевания. Демонстрация такого эффекта является первым доказательством того, что прогрессирование БА может быть замедлено. При этом Церебролизин является единственным лекарственным препаратом, предназначенным для лечения деменции, обладающим долговременным действием, длительно проявляющимся даже после прекращения лечения.

Июль, 2000

На Международном конгрессе по нейропсихофармакологии, состоявшемся в Брюсселе (Бельгия) с участием около 6000 специалистов, д-р Alvarez, Испания (Европейский центр биомедицинских исследований) сообщил новые данные, касающиеся нейроиммунотрофической активности Церебролизина. Такая активность определялась на модели нейровоспаления у экспериментальных животных, так как известно, что этот процесс играет роль в патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваний. Автор смог показать, что Церебролизин предотвращает активацию клеток микроглии и индукцию астроглиоза. В связи с тем, что полученные д-ром Alvarez данные представляют большой научный интерес, его сообщение на конгрессе было отмечено специальной премией.

На Всемирном конгрессе, посвященном проблеме болезни Альцгеймера, состоявшемся в 2000 году в Вашингтоне (США), проф. Masliah (Университет Сан-Диего, США) сообщил новые данные, вносящие вклад в раскрытие природы уникальной нейротрофической активности Церебролизина. На модели трансгенных животных, у которых была воспроизведена альцгеймеровская патология, проф. Masliah и соавт. смогли установить, что Церебролизин в значительной степени снижает уровень амилоидогенных пептидов, которые, как полагают, запускают процесс нейродегенерации при БА. Вызванная Церебролизином редукция таких пептидов находится в прямой корреляции с сопутствующим улучшением научения и памяти, а также с увеличением числа формирующихся синапсов. Авторы пришли к выводу, что такой уникальный нейротрофический и антиамилоидогенный эффект Церебролизина может лежать в основе долговременного стабилизирующего действия этого лекарственного препарата при БА.

На том же конгрессе были представлены результаты недавно завершившегося и проводившегося на базе нескольких клинических центров двойного слепого, плацебо-контролируемого испытания эффективности Церебролизина при БА. В качестве автора выступил главный исследователь испытания проф. Ruether (Германия). В этом испытании участвовало 149 больных, получивших 2 курса лечения Церебролизином (или плацебо). В дальнейшем изменение их состояния было прослежено в течение 7 месяцев. Высокозначимое превосходство Церебролизина над плацебо было установлено на основании оценки общего функционирования, когнитивных возможностей и активности повседневной жизни. Подчеркнуто, что благоприятный клинический эффект Церебролизина сохраняется на протяжении, по крайней мере, 3 месяцев после прекращения лечения. По мнению проф. Ruether, до настоящего времени такого действия, модифицирующее течение заболевания, не обнаружено ни у одного из других лекарственных препаратов, которые применяются для лечения деменции. Поэтому такой эффект относится к числу уникальных свойств Церебролизина. В то же время, после прекращения лечения холинергическими препаратами состояние больных значительно ухудшается, причем степень такого ухудшения выражена даже больше, чем у больных, ранее получавших плацебо. Проф. Ruether связывает такой стабилизирующий эффект Церебролизина с его уникальными нейротрофическими свойствами.

На этом же научном форуме проф. Khalid Iqbal (Институт фундаментальных исследований нарушений трудоспособности, связанных с развитием, Нью-Йорк, США) представил данные, согласно которым Церебролизин способствует увеличению числа клеток-предшественников нейронов (стволовых клеток) в коре головного мозга. Важно отметить, что после лечения Церебролизином такие клетки-предшественники преимущественно дифференцируются во вновь формирующиеся нейроны у стареющих животных. Проблема нейрональных стволовых клеток и их возможного участия в феномене репарации в активном мозге активно обсуждается в

настоящее время в контексте нейродегенеративных заболеваний. Возможно, что такие стволовые клетки могли бы стимулировать формирование новых нейронов и синаптических соединений. Работа проф. Iqbal является первой демонстрацией того, что такой эффект может быть достигнут с помощью фармакологического вмешательства. Фактически, это открывает новую область исследований механизмов действия Церebroлизина.

Август, 2000

В новом руководстве, посвященном фундаментальным исследованиям и практическим аспектам болезни Альцгеймера, которое опубликовано в Нью-Йорке и Париже, целая глава посвящена применению Церebroлизина при лечении этого тяжелейшего заболевания. В этой публикации основное внимание уделяется характеристике уникального фармакологического и клинического спектра действия Церebroлизина и подчеркивается долговременный характер его действия, которое проявляется после прекращения лечения.

Сентябрь, 2000

Проф. Serge Gauthier и проф. Michel Panisset из McGill центра по изучению старения (Монреаль, Канада) представили результаты Канадского испытания эффективности Церebroлизина при БА на 13-ой конференции по нейропсихофармакологии, состоявшейся в городе Мюнхен (Германия). В исследовании принимали участие 192 больных, страдающих БА. Авторы подтвердили долговременный характер эффекта Церebroлизина и смогли показать, что на фоне лечения этим лекарственным препаратом произошло клинически важное и статистически значимое улучшение состояния больных. При этом такой положительный эффект продолжал сохраняться и после прекращения лечения, что свидетельствует в пользу уникального стабилизирующего воздействия Церebroлизина на течение БА. За свою работу эти авторы получили специальную научную премию.

На 7-ой Международной конференции, посвященной различным эффектам лекарственной терапии, состоявшейся в Австрии, были представлены новые данные доклинического изучения механизмов действия Церebroлизина, полученные в рамках исследовательской инициативы EBEWE. Тема сообщения касалась влияния Церebroлизина на протеолитическую систему калпаина. Известно, что калпаин играет ключевую роль в патогенезе ишемического инсульта. В условиях гипоксии калпаин подвергается гиперактивации, что непосредственно ведет к деструкции цитоскелета нейронов, а в дальнейшем приводит к гибели нервных клеток по механизму некроза и апоптоза. На экспериментальной модели ишемического инсульта удалось установить, что Церebroлизин ингибирует этот патологический процесс, подавляя гиперактивацию калпаина обратимым, неконкурентным способом, что обеспечивает защиту элементов цитоскелета от их протеолитической деструкции калпаином.

Выводы

Недавно опубликованные результаты фундаментальных исследований и клинических испытаний Церebroлизина позволили более глубоко раскрыть природу фармакологических свойств этого лекарственного препарата и пролить новый свет на механизм его клинической эффективности. Исследователям из Сан-Диего и Нью-Йорка удалось установить антиамилоидогенный эффект Церebroлизина и показать, что его нейротрофическое действие на клетки-предшественники нейронов тесно связано с механизмами репарации в головном мозге. Показано также, что Церebroлизин ингибирует на молекулярном уровне процесс гиперактивации калпаина, который играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта. Эти уникальные данные вносят вклад в развитие современной концепции фармакологического действия Церebroлизина. В настоящее время отсутствуют другие доступные лекарственные препараты, которые обладают таким типом действия.

Результаты двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаний Церebroлизина при болезни Альцгеймера и ишемическом инсульте подтверждают эффективность фармакологической концепции Церebroлизина в условиях клинической практики.

Особый интерес представляют результаты недавно законченных многоцентровых, клинических испытаний эффективности Церebroлизина у больных, страдающих болезнью Альцгеймера. Они свидетельствуют о том, что благоприятный терапевтический эффект Церebroлизина может сохраняться на протяжении 6 месяцев после прекращения активного лечения. Такое длительно существующее действие, которое оказывает модифицирующее влияние на течение заболевания, еще не описано у каких-либо других лекарственных препаратов, применяющихся при лечении деменции. В основе единственного в своем роде спектра фармакологической эффективности Церebroлизина лежит его уникальная нейротрофическая активность.

Исследования Церebroлизина продолжаются и ожидается, что в ближайшем будущем будут опубликованы новые интересные данные, которые позволят на качественно новом уровне раскрыть природу его фармакологической эффективности.