

ПО МАТЕРИАЛАМ ЕВРОПЕЙСКИХ СИМПОЗИУМОВ 2008 ГОДА,
ПОСВЯЩЕННЫХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА*

Реферат. Изложены результаты исследований, посвященных применению церебролизина при различных травмах головного и спинного мозга, в лечении и профилактике нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: церебролизин, повреждения головного и спинного мозга, нейротрофические факторы.

2008-ЕЛГЫ ЕВРОПА СИМПОЗИУМАРЫННАН
ЦЕРЕБРОЛИЗИННЫ КУЛЛАНУГА БАГЫШЛАНГАН
МАТЕРИАЛЛАР БУЕНЧА

Церебролизинны баш һәм арка милре ••рх•те вакытында баш миенд•ге кан •йл•неше бозылуларны д•валау, һәм, гомум•н, аларны булдырмау максатларында куллануга багышланган тикшеренүл•рне• н•ти•л•ре б•ян ител•.

Төп төшенч•л•р: церебролизин, баш һәм арка милре зарарлану, нейротрофик факторлар.

ACROSS MATERIALS OF EUROPEAN SIMPOSIUMS OF
2008, DEDICATED TO USAGE OF CEREBROLYSIN

Results of studies, dedicated to Cerebrolysin usage in different traumas of brain and spinal cord, as well as in treatment and prophylaxis of lesions in cerebral blood flow, were set forth.

Key words: Cerebrolysin, damages of brain and spinal cord, neurotrophic factors.

На многочисленных европейских конференциях и симпозиумах по неврологии, состоявшихся в 2008 г., освещались данные экспериментальных исследований и результаты клинического применения *церебролизина* — лекарственного препарата нейротрофического действия, обладающего комплексным эффектом, блокирующего деструктивный процесс и активизирующего внутриклеточные факторы выживаемости с целью ограничения повреждения головного мозга и обеспечения восстановления функции нейронов.

В ежегодный **Международный семинар по нейропротекции и регенерации нервной системы** (Румыния, Бухарест) проводился при сотрудничестве с Обществом исследований

нейропротекции и нейропластичности (SSNN). В этой связи в рамках сессии «Нейропротекция: Стратегии лечения» большое внимание было уделено клиническому опыту применения *церебролизина*. При рассмотрении вопросов нейропротекции и регенерации нервной системы интерес вызвало выступление Хари С. Шарма из Университета г. Уппсала (Швеция), который представил новые многообещающие данные о нейропротективных эффектах *церебролизина*, показанных на ряде экспериментальных моделей повреждения ЦНС. На модели закрытой черепно-мозговой травмы *церебролизин* при раннем введении оказывал нейропротективное действие. Так, при черепно-мозговой травме с ударным механизмом отмечались выраженный отек головного мозга, образование выбухания через 5 часов после травмы и экстенсивное проникновение трейсерных белков в полушария и нижележащие структуры головного мозга. Предварительное введение *церебролизина* (10, 20 или 40 мкл/мин в течение 10 мин) в левый латеральный желудочек головного мозга за 30 минут до травмы или через 30 минут после нее способствовало существенному уменьшению формирования отека головного мозга, выбухания и патологических изменений головного мозга. Выраженность эффекта была максимальна при введении *церебролизина* в дозе 20 и 40 мкл/мин через 60 минут после травмы. Полученные данные свидетельствуют, что препарат при введении в спинномозговую жидкость в высоких дозах на ранних стадиях закрытой черепно-мозговой травмы оказывает выраженное нейропротективное действие. Аналогичные нейропротективные эффекты *церебролизина* были показаны на модели травмы спинного мозга у крыс. Так, при надрезании правого рога спинного мозга на уровне T10-11 наблюдались выраженные нарушения гематоэнцефалического барьера, отек спинного мозга и повреждение клеток наряду с развитием двигательной дисфункции через 5 часов после травмы. Местное введение *церебролизина* через 5 минут после травмы (100, 200 и 400 мкл в течение

* Материалы представлены компанией EBEWE Pharma.

10 минут) на травмированный спинной рог способствовало существенному уменьшению отека спинного мозга при высоких дозах (200 и 400 мкл), значительно улучшало моторные функции и снижало выраженность нарушений гематоэнцефалического барьера и поражения клеток. Однако указанные потенциальные положительные эффекты церебролизина отсутствовали при начале лечения через 60 или 90 минут после травмы, что свидетельствует о клинической пользе раннего введения *церебролизина* в дополнение к стандартной терапии травм головного и спинного мозга. Нейропротективные эффекты *церебролизина* также были отмечены на модели гипертермической травмы головного мозга у крыс при систематическом введении препарата. После теплового стресса в течение 4 часов при 38°C у крыс отмечались выраженное нарушение гематоэнцефалического барьера, отек головного мозга и патологические изменения. Предварительное введение *церебролизина* (5 или 10 мл/кг интраперитонеально за 30 минут до теплового стресса) способствовало значительному уменьшению дисфункции гемато-энцефалического барьера и выраженности патологических изменений при высоких дозах. Однако при введении *церебролизина* спустя 60 или 90 минут от начала теплового стресса он был неэффективен в отношении повреждений головного мозга, что указывает на возможность уменьшения выраженности изменений головного мозга, вызванных гипертермией, при более раннем введении препарата.

Обсуждая возможности улучшения общего исхода у пациентов с тяжелыми травмами головного мозга, Александру Влад Кюреа из клиники нейрохирургии Госпиталя им. Багдасара Арсени (Бухарест, Румыния) показал, что раннее лечение *церебролизином* существенно улучшает двигательные функции, усиливает когнитивные функции, улучшает память и внимание, а также восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга. Гелу Онозе из клиники неврологии Университета медицины и фармации (Яссы, Румыния) представил сходные данные о *церебролизине* при лечении пациентов, перенесших травму головного мозга, в периоде нейрореабилитации.

Известно, что *церебролизин* представляет собой пептидный препарат, действующий подобно эндогенным нейротрофическим факторам, защищает структурную целостность нейрона и уменьшает интенсивность апоптоза, подавляя

активность кальпаина, способствует росту аксонов, восстанавливает синаптические связи между нейронами и стимулирует восстановительные процессы в головном мозге.

Излагая ключевые аспекты нейропротекции и регенерации нервной системы, Дафин Мурешану, президент SSNN, профессор Университета медицины и фармации (Яссы, Румыния) представил обзор, посвященный нейропротекции и нейропластичности, и привел доказательства клинической пользы усиления эндогенной нейропластичности с помощью комбинации нейротрофических факторов, таких как *церебролизин*, при лечении различных неврологических расстройств.

Натан Борнштейн из Университета г. Тель-Авив (Израиль) описал терапевтическое окно длительностью 3—6 часов с момента развития ишемического инсульта и сделал вывод о том, что раннее начало лечения нейропротективными препаратами, а именно *церебролизином*, может предотвращать гибель ишемизированных нейронов и улучшить клинический исход в целом. О необходимости раннего и активного лечения острого ишемического инсульта, когда ткани, окружающие очаг ишемии, все еще сохраняют жизнеспособность высказался Вольф Дитер Хайсс из Кельнского Университета (Германия). Доклад Валентина Боготина из Университета медицины и фармации (Яссы, Румыния) был посвящен нейропротективным эффектам *церебролизина* на корковое представительство двигательных функций верхней конечности у пациентов, недавно перенесших ишемический инсульт средней мозговой артерии, что подтверждалось результатами транскраниальной магнитной стимуляции.

Выступая с сообщением о применении *церебролизина* для профилактики прогрессирования болезни Альцгеймера, Антон Альварес из центра биомедицинских исследований EuroEspes (A Cogisa, Испания) подчеркнул, что в культуре клеток *церебролизин* повышает выживаемость нейронов и увеличивает ветвление дендритов, в гиппокампе крысы индуцирует процессы нейрогенеза.

В рамках **VI Конгресса AMN**, который прошел в апреле 2008 г. в г. Клуж-Напока (Румыния), обсуждались вопросы нейропротекции и восстановления при травмах головного и спинного мозга. Подчеркивались роль нейротрофических факторов в данном процессе и несомненное

значение *церебролизина* для клинического исхода при черепно-мозговой травме.

А.В. Кюреа (Румыния) доложила о результатах обследования 88 пациентов с тяжелой ЧМТ (3—8 баллов по GCS — шкала комы Глазго), проведенного в Госпитале им. Багдасара Арсени (Бухарест). К сожалению, тяжелые ЧМТ являются распространенной причиной заболеваемости и смертности в западных странах, особенно среди молодых пациентов (20—40 лет). Распределение по возрасту выглядело следующим образом: 30 (34,1%) детей и 58 (65,9%) взрослых. Наиболее частой причиной тяжелой ЧМТ были автомобильные аварии — 58 (65,9%) случаев, падения с различной высоты — 23 (26,1%), происшествия на дому — 4 (4,5%) и спортивные травмы — 3 (3,4%). При внутричерепной гематоме во всех случаях производилась операция в течение первых 6 часов с момента госпитализации. Критерии исключения: все пациенты с тяжелой ЧМТ, имевшие множественные травмы с внутричерепной гематомы или без. На момент госпитализации кома с GCS 3-4 была в 26 (29,5%) случаях, GCS 5-6 — в 25 (28,4%), GCS 7-8 — в 37 (42%). Всем пациентам компьютерная томография проводилась в первые 6 часов с момента госпитализации, через 24, 48, 72 часа и через одну неделю. В исследовании предикторами ответа были раннее применение нейротрофических препаратов (например, *церебролизина*) и активная нейрореабилитация сразу после госпитализации и рентгенологического подтверждения диагноза в отделении интенсивной терапии. Согласно опыту применения, *церебролизин* благоприятно влияет на состояние пациентов после ЧМТ. Так, препарат улучшает двигательные и усиливает когнитивные функции, память и внимание, а также восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга. Данные по GOS (шкала исходов Глазго): хорошее восстановление в 28,4% случаев, умеренная нетрудоспособность в 10,2%, выраженная нетрудоспособность в 25%, вегетативное состояние в 6,8%, смертельный исход в 29,5%.

Осама С. Абделазис (Египет), выступая с докладом «Потенциально новая фармакологическая терапия для лечения острых травм спинного мозга: эффекты *церебролизина* на экспериментальной модели» напомнил, что *церебролизин* состоит из нейропептидов, получаемых путем ферментативного расщепления свободных от липидов

нейропротеинов. Он регулирует энергетический метаболизм в нейронах и, как предполагается, обеспечивает защиту головного мозга за счет нейротрофной стимуляции. Хотя положительные клинические эффекты *церебролизина* при лечении острых травм головного мозга были установлены уже давно, авторам не было известно о попытках использования препарата при травмах спинного мозга у человека. Они поставили задачу оценить возможные нейропротективные эффекты *церебролизина* при экспериментальной острой травме спинного мозга у собак в зависимости от клинических и гистологических особенностей. Исследование проводилось на взрослых собаках (самцах), разделенных на группы отрицательного контроля (производилась только ламинэктомия грудных позвонков), положительного контроля (производилась ламинэктомия и вводился *церебролизин*) и травмы спинного мозга, наносимые путем компрессии с помощью раздутого баллона катетера Фолея в среднегрудном отделе спинного мозга. В группе травмы спинного мозга животные не получали никакого лечения, их умерщвляли через 24 часа и через 4 недели после травмы; наблюдение за животными велось ежедневно. Были приготовлены серии срезов из поврежденных сегментов спинного мозга животных, умерщвленных в разное время. Полученные срезы окрашивали по стандартной методике гематоксилин-эозином, а также толлуидиновым синим. Согласно полученным результатам, *церебролизин* обеспечивал удовлетворительную защиту нервной ткани. Он предотвращал дегенеративные изменения большинства нейронов передних рогов поврежденных сегментов спинного мозга, а также их распространение по аксонам в белое вещество. Лечение *церебролизином* способствовало постепенному клиническому улучшению неврологических функций. В исследовании были получены экспериментальные клинические и гистологические данные, доказывающие положительные эффекты целекоксиба как многообещающего безопасного препарата для лечения острых травм спинного мозга. Авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований возможных аналогичных эффектов *церебролизина* при острой травме и хронических поражениях спинного мозга у человека.

На XVII Европейской конференции по инсульту, проходившей в Ницце (Франция) в мае

2008 г., обсуждались последние результаты клинических исследований наряду с возможностью их введения в клиническую практику для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения. Особый интерес представляли данные крупных клинических исследований эффективности, пользы и риска применения новых препаратов для лечения инсульта. Они имеют большое значение не только для профилактики рецидивов и первых проявлений инсульта, но также для повышения шансов на выживаемость у пациентов, перенесших инсульт, и улучшения процесса реабилитации в целом. Был представлен доклад о положительных эффектах нейротрофного препарата *церебролизина* на объем инфарктной зоны при остром инсульте. Считается, что нейротрофные факторы обеспечивают защиту нейронов от разрушения в пограничной зоне (зона пенумбры) после острого инсульта. В связи с тем, что *церебролизин* представляет собой пептидный препарат, действие которого сходно с эффектами естественных нейротрофных факторов, целью исследования была оценка безопасности и эффективности *церебролизина* как средства адьювантной терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом. Данное проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное-слепое исследование включило 47 пациентов с впервые развившимся острым ишемическим инсультом и клиническими симптомами окклюзии средней мозговой артерии, причем пациентов обследовали в течение 12 часов после появления симптоматики. В рамках исследования пациенты получали 10 внутривенных инфузий 50 мл *церебролизина* (n=24) или плацебо (n=23) в течение 10 дней в дополнение к базовой терапии инсульта. Первичный анализ эффективности проводился по процентным изменениям объема инфарктной зоны по данным МРТ с 3 по 30-й дни. Во вторичный анализ эффективности была включена оценка по модифицированной шкале Рэнкина, шкале инсульта Национального института здоровья (NIH SS), шкале общего клинического впечатления (CGI) и индексу Бартела. С течением времени наблюдалось существенное ($p < 0,05$) уменьшение объема инфаркта по данным МРТ в группе *церебролизина* по сравнению с группой плацебо. Были получены описательные данные о превосходстве *церебролизина* перед плацебо в отношении показателей клинического исхода,

особенно в первые 10 дней. Анализ клинических данных показал, что *церебролизин* хорошо переносился пациентами. Он оказывал положительные эффекты на объем инфаркта и клинический исход, которые реализовывались достаточно быстро и проявлялись клиническим улучшением, в отличие от плацебо, в связи с чем можно констатировать более раннее восстановление после инсульта при лечении *церебролизин*ом. При введении в дозах до 50 мл в сутки препарат был безопасен и хорошо переносился пациентами.

На VIII Конгрессе Европейского общества клинической нейрофармакологии (Синая, Румыния) Богдан Попеску (Румыния) представил доклад о роли трофических факторов в патогенезе инсульта и привел клинические данные об использовании *церебролизина* при инсульте. Трофические факторы играют ключевую роль во многих физиологических процессах, связанных с формированием нервной системы. В процессе онтогенеза млекопитающих трофические факторы обеспечивают поддержку развития и адаптации от совершенствования нейрональных связей в процессе эмбрионального развития под действием стрессорных факторов и до образования новых синапсов во взрослом головном мозге. В ряде экспериментальных исследований было показано, что усиление передачи сигнала посредством трофических факторов может обеспечить защиту нервной ткани от различных губительных стимулов (ишемия, травма или накопление нейродегенеративных патологических белков). Инсульт как острая форма нарушения мозгового кровообращения характеризуется быстрой утратой ткани головного мозга, которая приводит к длительному нарушению функций нервной системы. В этом случае лечение трофическими факторами неприменимо, так как высокомолекулярные соединения не могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер. Применение *церебролизина*, действие которого сходно с трофическими факторами, является новым подходом к лечению и эффективно при некоторых клинических состояниях.

Дафин Мурешану в своем докладе коснулся изменений парадигмы нейропротекции и переходу к комплексной модуляции эндогенных процессов. Он отметил значение *церебролизина* как средства нейротрофической терапии.

Анка Бузояну (Румыния) представила доклад о фармакологических механизмах действия нейротрофических факторов. В настоящее время установлено, что в большинстве наблюдающихся патологических процессов большую роль играет процесс программируемой клеточной гибели — апоптоз. Описано несколько фармакологических способов остановки или ограничения указанных апоптотических процессов, однако лишь малая часть может быть использована в клинической практике. В этиологии и патогенезе неврологических заболеваний существенное место занимают апоптозоподобные процессы и апоптоз (форма апоптоза, обусловленная отрывом клетки от клеток-соседей). Эффективная терапия нарушений, развивающихся в нервной системе, является очень непростой задачей не только из-за большого количества тесно связанных клеток различных типов, но и из-за физической изолированности нервной системы. В последние годы был разработан целый ряд препаратов. Многообещающие результаты были получены при использовании нейротрофических факторов — семейства белков, которые обеспечивают выживаемость нейронов. Они относятся к классу факторов роста — секретируемых белков, которые определяют выживаемость, дифференцировку и рост отдельных клеток. Факторы роста, такие как нейротрофины, обеспечивающие выживаемость нейронов, являются известными нейротрофичес-

кими факторами. Они секретируются тканью-мишенью и действуют путем предотвращения инициации программируемой клеточной смерти нейронов, обеспечивая тем самым их выживаемость. Нейротрофины также индуцируют дифференцировку клеток-предшественников с образованием новых нейронов. Дефицит экспрессии нейротрофических факторов, как первичный, так и вторичный, вызывает развитие морфологических аномалий и функциональных нарушений. Тем не менее при лечении нейротрофическими факторами возникает ряд проблем: данные препараты представляют собой белки, которые при попадании в кровоток не могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер, даже если их не уничтожают эндогенные факторы плазмы. *Церебролизин* является единственным препаратом, который содержит активные фрагменты нейротрофических факторов, способные благодаря своему малому размеру преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Поступила 15.01.09.

