

## Церебролізін у пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку: систематичний огляд та метааналіз

**Резюме.** Згідно з останніми статистичними даними, травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Церебролізін — препарат, дозволений до застосування в пацієнтів з ТУГМ. Це суміш нейропептидів, отриманих з очищених білків головного мозку свиней. Численні експериментальні дослідження довели його нейропротекторні й нейровідновлювальні властивості як *in vitro*, так і *in vivo*. У даному огляді наведено метааналіз, проведений польськими авторами у 2023 році, у якому вони аналізують останні звіти про клінічні дослідження застосування Церебролізіну в пацієнтів з ТУГМ. Автори здійснили пошук у базах даних: Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase з моменту створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Десять клінічних досліджень відповідали вимогам пошуку й були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними й проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів. Лікування Церебролізином асоціювалося зі статистично вірогідною зміною показників за шкалою коми Глазго та шкалою результатів Глазго. Лікування не вплинуло на смертність з будь-якої причини й тривалість перебування в лікарні. Результати підтверджують сприятливий вплив лікування Церебролізином на клінічні результати пацієнтів після ТУГМ. Необхідно провести подальші багатоцентрові дослідження для оптимізації дозування і часу введення Церебролізіну.

**Ключові слова:** травматичне ураження головного мозку; Церебролізін; нейропротективна терапія

### Вступ

Травматичне ушкодження головного мозку (ТУГМ) є однією з найпоширеніших причин смерті, втрати працездатності й соціальної активності. Рівень смертності внаслідок ТУГМ коливається від 13/100 000 (Китай) [1] до 11/100 000 (Європа) і 17/100 000 (США) [2]. Спроби впровадження алгоритмів лікування на основі концепції Лунда згідно з першими рекомендаціями Brain Trauma Foundation (BTF) призвели до зниження смертності пацієнтів з діагнозом ТУГМ [3, 4]. Перші рекомендації BTF спільно з Американською асоціацією нейрохірургів (AANS), Конгресом неврологічних хірургів (CNS) і спільною секцією AANS/CNS з нейротравм та інтенсивної терапії було розроблено в 2007 році, а у 2016 році вийшло їх оновлення. Алгоритми ведення пацієнтів з ТУГМ базуються на огляді літератури. Основними цілями терапії є підтримка внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) нижче за 22 мм рт.ст. і підтримання систолічного артеріального тиску на певних рівнях для різного віку. Згідно з цими рекомендаціями, основним цільовим рівнем церебрального перфузійного тиску має бути 60–70 мм рт.ст. Це змінило підхід до лікування ТУГМ, лікарі відмовилися від концепції Лунда, яка включала, серед іншого, альбумін і переливання крові. Найновіший підхід було представлено Міжнародною консенсусною конференцією з тяжкої черепно-мозкової трав-

ми в Сіетлі (SIBICC), у ньому використовувався метод Дельфі. Група експертів з усього світу відповідала на питання щодо терапевтичного й діагностичного консенсусу щодо лікування і моніторингу ТУГМ. На основі їхніх думок були запропоновані алгоритми, у яких відповідне лікування залежить від результатів моніторингу. Незважаючи на те, що за останні 30 років результати лікування поліпшилися, смертність серед пацієнтів з ТУГМ у всьому світі все ще залишається високою. У діагностиці й лікуванні ТУГМ головний акцент зараз робиться на обмеженні пошкоджень, пов'язаних із вторинною травмою. На сьогодні у фокусі постають діагностика й лікування вторинної ішемії, у тому числі порушення гематоенцефалічного бар'єра, набряк і, як наслідок, гіпоксія [3, 5]. Однак поки що немає консенсусу щодо прокогнітивного, нейропротекторного лікування як у плані використання цих препаратів, так і стосовно їх дозування і часу їх застосування.

Церебролізін — це низькомолекулярний нейропептидний препарат, отриманий з очищених білків головного мозку свиней, який має доведені нейропротекторні властивості *in vitro* та *in vivo*, включно з моделюванням проникності через ендотеліальну мембрану й протизапальною дією [6–8]. Fiani et al. виділив напрямки дії Церебролізіну відповідно до періоду розвитку патології. Церебролізін діє як нейропротектор, впливаючи

на нейрозапалення (зменшуючи кількість вільних радикалів і проапоптотичних факторів). При ТУГМ дуже важлива нейротрофічна активність, коли Церебролізін через схожість за активністю з нейротрофічними факторами (НТФ) активує шлях фосфоінозитид-кінази-3. На другому етапі основними напрямками дії Церебролізіну є регенерація та нейропластичність. На цьому рівні варто звернути увагу на сигнал Sonic hedgehog (Shh), а також на комплекс Gli, який активується через Shh. Під впливом Shh Церебролізін також впливає на нейрогенез і гліогенез (особливо олігогенез і астроцитогенез). У подальшому Церебролізін посилює нейропластичність шляхом збільшення синаптичної щільності та збереження нейронної комунікації [9]. Церебролізін розглядається як супутнє лікування кількох гострих і хронічних захворювань. Завдяки його здатності стимулювати нейрогенез, відновлення нейронів і нейропротекторним властивостям його призначали пацієнтам з гострою черепно-мозковою травмою (ЧМТ), інсультом, діагностованим субарахноїдальним крововиливом, а також з повільно прогресуючими нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера або розсіяний склероз [6]. У своїй роботі Zhang et al. досліджували вплив Церебролізіну на результати лікування шурів лінії Вістар. Вони дійшли висновку, що Церебролізін змінює кількість нейронів у ділянці зубчастої звивини й гіпокампу. Він також захищає цілісність основного дендриту в ділянці смугастого тіла [6]. Ці висновки підтверджують, що Церебролізін може чинити позитивний вплив на функцію пам'яті й процеси навчання, що дуже важливо в разі відновлення після ЧМТ. Церебролізін порівняно з фізіологічним розчином позитивно впливав на довготривале просторове навчання й непросторову пам'ять у шурів після експериментальної закритої легкої ЧМТ [7]. Церебролізін діє подібно до НТФ, запобігаючи розвитку гострої запальної відповіді в тканині мозку [6, 9].

Хоча вторинна травма при ТУГМ завжди призведе до нейрозапалення, тривале неконтрольоване запалення завжди призведе до втрати та дегенерації нейронів. Комплекс НТФ включає невеликі білки або пептиди, які мають щонайменше чотири групи факторів, відповідальних за імунологічний гомеостаз. Ми розрізняємо нейротрофіни, підгрупу циліарного нейротрофічного фактора, підгрупу нейротрофічного фактора, отриманого з лінії гліальних клітин, ефрини, епідермальний фактор росту та підгрупу трансформуючого фактора росту. Інший механізм нейропротекції Церебролізіну включає шляхи Sonic hedgehog. Shh відіграє важливу роль у сигналізації щодо пошкодження нейронів ембріона, а також у дорослої людини. На останніх моделях ТУГМ було продемонстровано, що шлях Shh посилюється після пошкодження кори [6, 9, 10]. Церебролізін модулює експресію мРНК з метою активації самого шляху Shh, а також шляхом активації рецепторів Shh (гліогенез, нейрогенез) [9–11]. Ефектором для передачі сигналів шляху Shh є білковий комплекс Gli. Комплекс Gli бере участь не тільки в процесах розвитку, але й у нейровідновленні при патологічних станах. Діючи на

нейротропні засоби, Церебролізін змінює активність ГАМКергічних і холінергічних шляхів у головному мозку. Доведено також, що Церебролізін впливає на клітини мікроглії. Ці клітини глії контролюють гомеостаз та імунологічні реакції, а Церебролізін модулює їхню функцію, щоб обмежити гостру запальну відповідь [12].

Дослідження *in vivo* на щурах показали зниження активації астроцитів, зменшення пошкодження аксонів і збільшення нейрогенезу при закритій експериментальній травмі головного мозку [13]. Дослідження *in vivo* з пацієнтами також показали його сприятливу роль у сповільненні активності ЕЕГ і поліпшенні реабілітації та результатів з точки зору когнітивної діяльності [14, 15].

Відповідно до рекомендацій Церебролізін можна застосовувати в різних дозах від 10 до 50 мл на добу. Для внутрішньовенної інфузії необхідно приготувати загальний об'єм 100 мл, додавши Церебролізін до 0,9% фізіологічного розчину, або розчину Рінгера, або 5% розчину глюкози. Тривалість інфузії повинна становити не менше за 15 хв. Час введення є вирішальним, особливо в умовах ТУГМ. У дослідженнях на тваринах було показано, що раннє введення Церебролізіну асоціюється з кращими результатами щодо сенсорно-моторних функцій, набряку мозку і проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [16].

Протипоказаннями до застосування Церебролізіну є: алергія, судоми, тяжка ниркова недостатність.

Нещодавно польськими авторами (Konrad Jarosz і співавт.) був проведений систематичний огляд і метааналіз застосування Церебролізіну в пацієнтів із травматичним ушкодженням головного мозку з метою аналізу клінічного ефекту Церебролізіну щодо впливу на смертність, показники за шкалою результатів Глазго (GOS), показники за шкалою коми Глазго (GCS) і тривалість перебування в лікарні (ТПЛ) у пацієнтів після ТУГМ. Нижче подані основні моменти даної роботи.

## Матеріали та методи

Пошук проводився в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase. Відбиралися статті, датовані з моменту створення бази даних до 11 липня 2022 року, написані англійською мовою, які являють собою результати досліджень, спрямованих на оцінку ефективності Церебролізіну в лікуванні пацієнтів з ТУГМ. Електронний пошук був доповнений ручним переглядом списків літератури з відповідних публікацій і відповідних оглядів.

Були застосовані такі критерії включення: дослідження на людях, вік пацієнтів понад 18 років, ТУГМ легкого, середнього або тяжкого ступеня (травма голови, черепно-мозкова травма).

Критерії виключення: дослідження на тваринах, дослідження *in vitro*, огляди, систематичні огляди, редакційні статті, звіти про окремі випадки, а також думки, редакційні чи перспективні статті, пацієнти, молодші за 18 років, вагітні пацієнтки, поліорганна недостатність, статті іншою мовою, окрім англійської, наявність тільки резюме. Супутніми первинними результатами

були GOS і GCS, а також смертність і ТПЛ — усі вони відображали ефективність препарату в пацієнтів, госпіталізованих з приводу ТУГМ.

## Результати

У результаті проведеного пошуку літературних джерел для метааналізу було відібрано 10 досліджень (табл. 1), які відповідали вимогам пошуку і були включені в остаточний аналіз, включно з ретроспективними та проспективними дослідженнями 8749 пацієнтів.

У всіх дослідженнях пацієнтам внутрішньовенно вводили Церебролізін у дозі 10 мл/добу (Khalil et al., Ashgari et al.), 20 мл/добу (Muresanu et al., 2015), 50 мл/добу (Poon et al., Wong et al., Muresanu et al., 2020) внутрішньовенно, а найпоширенішою дозою була доза 30 мл/добу (Alvarez et al., 2003, 2008, Chen et al., Lucena et al., Muresanu et al., 2015). Тривалість лікування становила від 5 днів (Chen et al.), 10 днів (Muresanu et al., 2015), 20 днів (Poon et al., Wong et al., Muresanu et al., 2020) до 20–30 днів (Alvarez et al., 2003, Alvarez et al., 2008; Lucena et al., Khalil et al.). Загальна тривалість досліджень дорівнювала 6 місяцям.

Лише в кількох пацієнтів спостерігалися судоми під час перебування в лікарні (дослідження Alvarez et al., Chen et al., Khalil et al.) [20, 24, 25]. Вік пацієнтів коливався від 30,1 до 64 років. У всіх проаналізованих дослідженнях відсоток чоловіків був вищим, ніж відсоток жінок.

## Обговорення та висновки

У метааналізі було порівняно результати лікування Церебролізином у пацієнтів з ТУГМ у клінічних дослідженнях, наведених в базах даних Pub Med, Cinahl, Web of Science та Embase від початку створення відповідної бази даних до 11 липня 2022 року. Було відібрано як проспективні рандомізовані дослідження [15, 25, 27], так і спостереження або історичні когорти [20–23, 26]. У більшості проаналізованих досліджень автори вказують на неоднорідність груп і відсутність консенсусу щодо дози препарату й тривалості його застосування [15, 27]. Більшість досліджень довели, що Церебролізін дає позитивний лікувальний ефект у пацієнтів з ТУГМ щодо когнітивних функцій, GOS і GCS, але не змінює рівень смертності або ТПЛ [21, 22, 28, 29]. Обмеження даного метааналізу включають відсутність великих рандомізованих досліджень, різні дози препарату, що вводяться в різний час після первинної травми, неоднорідну групу респондентів і неоднорідні результати. Тому не було можливості порівняти всі згадані публікації в усіх запланованих аспектах.

За ступенем тяжкості ураження мозку у більшості хворих діагностовано ТУГМ середнього і важкого ступеня. Призначена доза Церебролізіну коливалася від 10 мл у дослідженні Ashgari et al. до 50 мл у дослідженнях Muresanu et al. (2020) і Poon et al. [15, 21, 27]. Час до початку лікування Церебролізином варіював від 24 годин до понад 20 місяців.

Позитивний ефект Церебролізіну був доведений *in vitro* (зниження активності мікроглії, ексайтотоксичності, продукції вільних радикалів, підвищення ви-

живаності нейронів), а також був продемонстрований *in vivo* в дослідженнях на тваринах [7, 16, 33, 34] і в клінічних дослідженнях [15, 20–28]. Зокрема, заслуговує на увагу роль моделювання імунної відповіді. Діючи через нейротрофічні фактори, а також впливаючи на активність ГАМКергічних і холінергічних шляхів, Церебролізін впливає на реакцію, яка розвивається у відповідь на первинне пошкодження, а також впливає на вторинне пошкодження в ушкодженному мозку. Варто відзначити, що Церебролізін завдяки своїм нейропротекторним властивостям купірує патологічні процеси на всіх етапах після початкової травми. Це може бути корисним для початку лікування на кожному етапі після ТУГМ — у перші 24 години, а також через 20 місяців після травми. Автори Sharma, Zhang і Chopr дійшли висновку, що ефективність лікування Церебролізином залежить від дози та часу в дослідженнях на тваринах і розумно припустити, що клінічний ефект у дослідженнях на людях також залежатиме від дози й часу введення препарату [7, 16]. Слід зазначити, що позитивні ефекти лікування Церебролізином при ТУГМ також очевидні в умовах реабілітації після відстроченого введення Церебролізіну через тривалий час після травми [23, 24].

У роботі Muresanu et al. (2015) показано, що Церебролізін у дозах 20 мг/день, а також 30 мг/день поліпшує показники за GOS і RDS (модифікована шкала інвалідності Ранкіна) у пацієнтів з ТУГМ середнього і важкого ступеня через 10 і 30 днів після травми [22]. Результати дослідження Alvarez et al. (2003; 2008) вказують на те, що Церебролізін може сприяти ефекту ЕЕГ-активації в підгострому періоді після травми в пацієнтів із ТУГМ середнього і важкого ступеня [23, 24]. Chen et al. (2013) продемонстрували, що Церебролізін поліпшує оцінку за інструментом скринінгу когнітивних здібностей (CASI) у пацієнтів з ТУГМ легкого ступеня [25]. Khalil et al. (2017) відзначили, що лікування Церебролізином у пацієнтів із ТУГМ важкого ступеня пов'язане зі збільшенням балів за розширеною шкалою результатів Глазго (GOSE) і зниженням смертності [20]. Lucena et al. (2022) у своїй роботі з пацієнтами з ТУГМ важкого ступеня підтвердили, що Церебролізін має сприятливий вплив на результати за GCS, GOS, а також на ТПЛ [26]. Ashgari et al. (2014) показали, що результати за GCS були вірогідно вищими в групах лікування порівняно з контролем [21]. Дослідження CAPTAIN I і II, як це показано Poon et al. (2019) і Muresanu et al. (2020), продемонстрували когнітивне поліпшення в пацієнтів (тест Струпа і тест кольорових слідів) у разі додаткового лікування Церебролізином [15, 27].

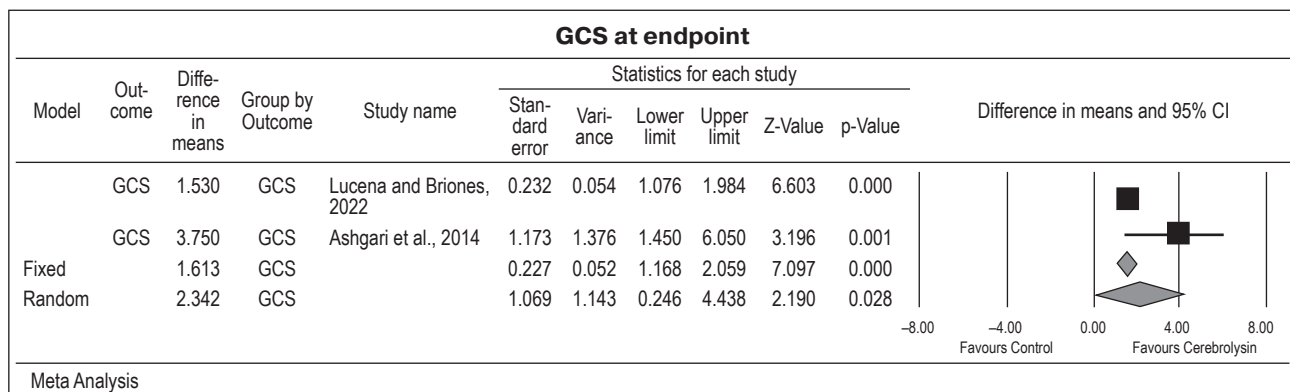
На даний момент опубліковано декілька статей, що підсумовують ефекти Церебролізіну та інших нейропротекторних препаратів [29, 35, 36]. Один метааналіз використання Церебролізіну при ТУГМ проведений Ghaffarpasand et al. у 2018 р. [28], куди автори включили дослідження Wong et al. (2005), Alvarez et al. (2008), Ashgari et al. (2014), Muresanu et al. (2015) і Khalil et al. (2017). Основний висновок Ghaffarpasand et al. полягав у тому, що призначення Церебролізіну при ТУГМ поліпшувало показники за mRS і GOS.

Таблиця 1. Дослідження, відібрані для метааналізу

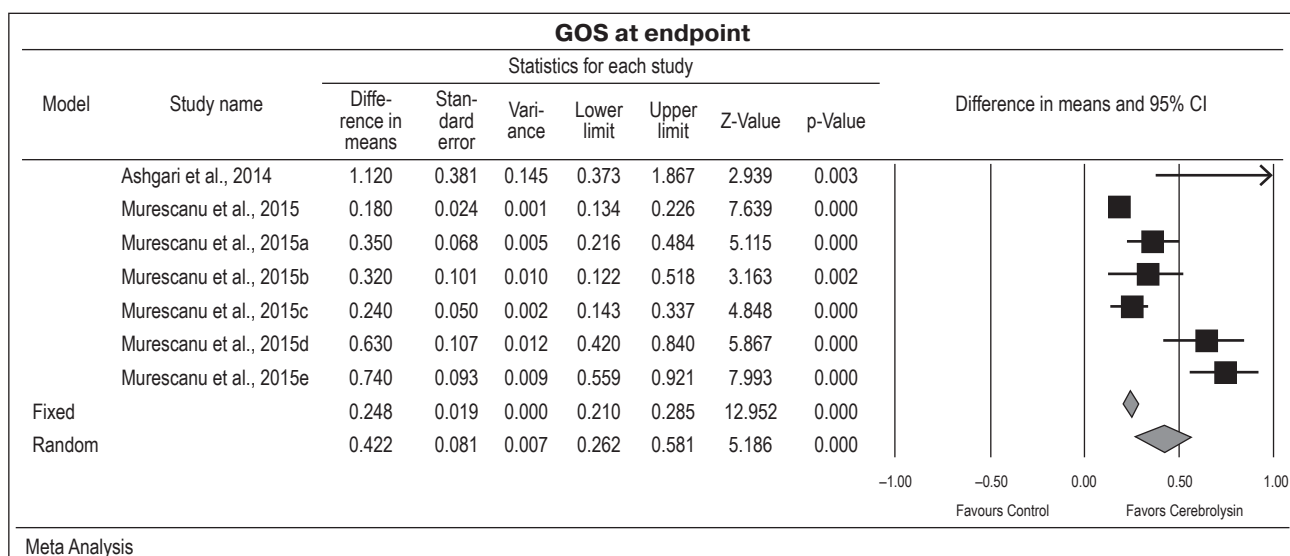
Автор статей	Характеристики досліджень						Втручання	Препарат для порівняння	Характеристики досліджуваних груп			
	Країна	Спонсор дослідження	Осліплення дослідження (так/ні)	Тривалість дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Вік (середній)			Кількість чоловіків	Частка чоловіків (%)	Судоми (так/ні)	
Alvarez et al., 2008 [23]	Іспанія	Підприємство	Ні	30 днів	59	30 мл/добу, 20 інфузій за 4 тижні	Не було	30,4	40	68	Немає даних	
Alvarez et al., 2003 [24]	Іспанія	Підприємство	Ні	30 днів	20	30 мл/добу, 20 інфузій за 4 тижні	Так	30,1	15	75	4	
Chen et al., 2012 [25]	Тайвань	Немає даних	Так	3 місяці	32	30 мл/добу, 5 днів	Плацебо	44,8	21	66	0/32	
Khalil et al., 2017 [20]	Іран	Академія	Ні	6 місяців	129	10 мл/добу, 30 днів	Не було	33,3	109	85	Так	
Lucena et al., 2022 [26]	Філіппіни	Немає даних	Ні	28 днів	87	30 мл/добу протягом 14 днів; 10 мл/добу протягом наступних 14 днів	Не було	34	73	84	Немає даних	
Roop et al., 2019 [27]	Гонконг, Тайвань, Корея, Сінгапур, Філіппіни	Підприємство	Так	30 днів	40	50 мл/добу протягом 10 днів, додатково 2 курси лікування по 10 мл/добу протягом 10 днів	Плацебо	38,1	32	80	Немає даних	
Wong et al., 2005 [14]	Китай	Немає даних	Ні	6 місяців	21	50 мл/добу, 20 днів	Не було	64	13	62	Немає даних	
Ashgari et al., 2014 [21]	Іран	Немає даних	Ні	1 місяць	53	10 мл/добу, 10 днів	Не було	30	49	92	Немає даних	
Murescanu et al., 2015 [22]	Румунія	Немає даних	Ні	1 місяць	7693	20 мл/добу, 10 днів	Не було	47	5415	70	Немає даних	
Murescanu et al., 2015a [22]	Румунія	Немає даних	Ні	1 місяць	6627	30 мл/добу, 10 днів	Не було	47	5415	70	Немає даних	
Murescanu et al., 2020 [15]	Румунія	Немає даних	Так	3 місяці	139	50 мл/добу 10 днів, додатково 2 курси лікування по 10 мл/добу протягом 10 днів	Плацебо	47,4	123	88,5	Немає даних	

Метааналіз, зроблений авторами статті, яка є предметом даного огляду, підтвердив поліпшення показників за GCS у пацієнтів з ТУГМ при лікуванні Церебролізином. Це зазначено в дослідженнях Alvarez et al. (2003), Chen et al. (2012), Poon et al. (2019), Muresanu et al. (2020) і Lucena et al. (2022).

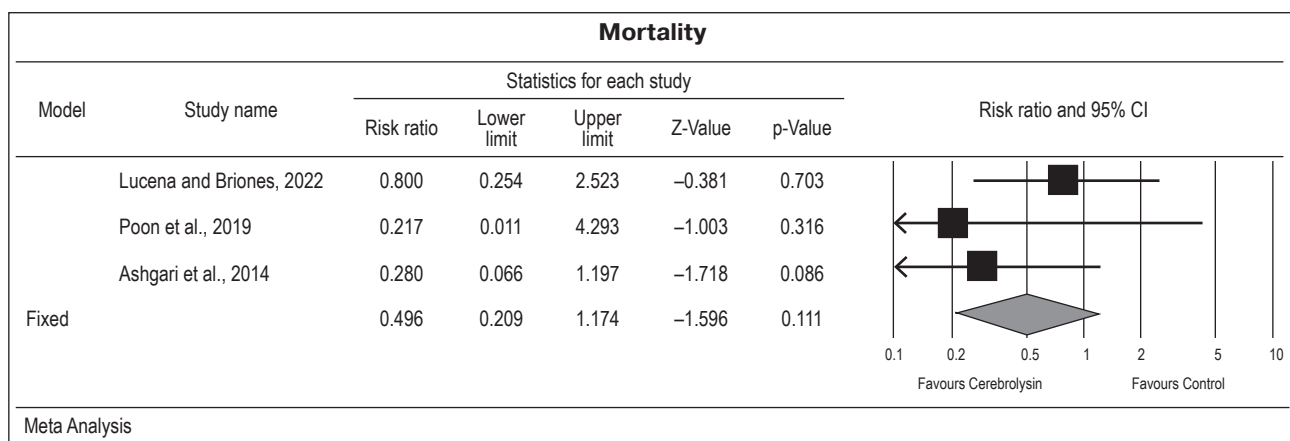
У базовому лікуванні ТУГМ ми, як правило, дотримувалися алгоритмів Traumatic Brain Foundation [3]. У випадку пацієнтів із моніторингом ВЧТ ми також можемо слідувати SIBICC або іншим алгоритмам, коли ми не маємо можливості оцінити ВЧТ прямим, інвазивним способом (у тому числі за алгоритмами залежно від змін



**Рисунок 1. Ефекти Церебролізину на показники за шкалою коми Глазго (Z-value = 2,190, p = 0,028)**



**Рисунок 2. Ефекти Церебролізину на показники за шкалою результатів Глазго (Z-value = 12,962, p < 0,05)**



**Рисунок 3. Ефекти Церебролізину на показник смертності (Z-value = -1,596, p = 0,111)**



на комп'ютерній томограмі) [3–5]. Також варто звернути увагу на алгоритми, створені на основі консенсусу груп експертів, наприклад SIBICC або Рекомендації 2023 року з когнітивної реабілітації після черепно-мозкової травми, у яких Церебролізін згадується як препарат, який варто призначати для лікування ЧМТ [5, 37]. Рекомендації INCOG подають консенсус, досягнутий групою експертів на основі публікацій, що датовані 2014 роком. Він включає фармакологічні й нефармакологічні стратегії для поліпшення уваги після ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. Оскільки період після ТУГМ пов'язаний з розладами нейромедіаторів, що впливають на когнітивні здібності й увагу, у цій статті, серед інших, пропонуються фармакологічні речовини, які позитивно впливають на поліпшення уваги. На думку авторів, Церебролізін є одним із препаратів, які можуть бути використані з потенційною користю для цієї групи пацієнтів. Проте автори зазначають, що в даний час бракує ширших доказів, які були б отримані з досліджень [37].

Проведений метааналіз підтверджує позитивний ефект лікування Церебролізином на клінічні результати за аспектами GCS та GOS у пацієнтів з ТУГМ. Авторам не вдалося встановити вірогідний вплив на смертність або ТПЛ, можливо, також через відносно невеликий розмір вибірки. Тому необхідні додаткові рандомізовані дослідження використання Церебролізіну при ТУГМ, щоб підтвердити й розширити висновки щодо клінічної користі Церебролізіну при ТУГМ.

Також у дослідженнях Alvarez et al. (2003) і Poon et al. (2020) було отримано докази рівня 1b про те, що Церебролізін є ефективним засобом, який може поліпшити увагу в осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня. За даними Alvarez et al. (2003), Церебролізін поліпшив біоелектричну активність мозку, на що вказує значне підвищення швидких бета-частот. Оцінка загального нейропсихологічного стану (тест SKT), що включає 9 субтестів, була проведена для оцінки пам'яті й уваги в пацієнтів, які отримували Церебролізін. Спостерігалось вірогідне поліпшення загального стану після лікування, що вказує на когнітивні переваги Церебролізіну. Результати дослідження Poon et al. (2020) показали актуальність комбінованого лікування з використанням Церебролізіну в осіб з ТУГМ завдяки плейотропним нейропротективним ефектам і посиленню нейрогенеративності. У нещодавньому метааналізі (Vester et al., 2021) також було підтверджено, що Церебролізін є безпечним та ефективним препаратом для лікування осіб із ТУГМ помірного і тяжкого ступеня.

## Список літератури

- Jiang J.-Y., Gao G.-Y., Feng J.-F., Mao Q., Chen L.-G., Yang X.-F. et al. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol.* 2019. 18., 286-295.
- Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V., Maas A. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: A cross-sectional analysis. *Lancet Public Health.* 2016. 1. e76-e83.
- Carney N., Totten A.M., O-Reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W.J., Bell M.J. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2016. 1. 1-10.
- Gerber L.M., Chiu Y., Carney N., Hartl R., Ghajar J. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2013. 119. 1583-1590.
- Hawryluk G.W.J., Aguilera S., Buki A., Bulger E., Citero G., Cooper D.J. et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: The Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med.* 2019. 45. 1783-1794.
- Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z.G., Doppler E., Mahmood A., Xiong Y. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J. Neurosurg.* 2013. 118. 1343-1355.
- Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z.G., Doppler E., Winter S. et al. Cerebrolysin improves cognitive performance in rats after mild traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2015. 122. 843-855.
- Shmakova A.A., Androsova L.W. Investigating the effect of central nervous system drugs on leukocyte elastase activity in vitro. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2018. 28. 13-14.
- Fiani B., Covarrubias C., Wong A., Doan T., Reardon T., Nikolaidis D., Sarno E. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: Review of the literature and outcomes. *Neurol. Sci.* 2021. 42. 1345-1353.
- Chen S.-D., Yang J.-L., Hwang W.-C., Yang D.-I. Emerging roles of sonic hedgehog in adult neurological diseases: Neurogenesis and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19. 2423.
- Lai K., Kaspar B.K., Gage F.H., Schaffer D.V. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo. *Nat. Neurosci.* 2003. 6. 21-27.
- Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: Brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today.* 2012. 48. 3-24.
- Zhang Y., Chopp M. Cerebrolysin reduces astrogliosis and axonal injury and enhances neurogenesis in rats after closed head injury. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2019. 33. 15-26.
- Wong G.K.C., Zhu X.L., Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: Result of a cohort study. In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII*; Springer: Vienna, Austria. 2005. Vol. 95.
- Muresanu D.F., Florina S., Homberg V., Matula C., Von Steinbuechel N., Vos P.E. et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: Results from the CAPTAIN II trial. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 1171-1181.
- Sharma H.S., Zimmermann-Meinzingen S., Johanson C.E. Cerebrolysin reduces blood-cerebrospinal fluid barrier permeability change, brain pathology, and functional deficits following traumatic brain injury in the rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. 1199. 125-137.
- DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin. Trials* 1986. 7. 177-188.
- Egger M., Davey Smith G., Chneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997. 315. 629-634.
- Duval S., Tweedie R.A. Nonparametric "Trim and Fill" Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. *J. Am. Stat. Assoc.* 2000. 95. 89-98.
- Khalili H., Niakan A., Ghaffaripasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017. 152. 34-38.

21. Asghari M., Meshkini A., Salehpoor F., Aghazadek J., Shakeri M., Shokohi G. et al. Investigation of the effect of cerebrolysin on patients with head trauma and diffuse axonal injury. *Int. J. Curr. Res. Acad. Rev.* 2014. 2. 1-8.
22. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M., Gheoghita E., Florian S., Stan H. et al. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity-related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015. 14. 587-599.
23. Alvarez X.A., Sampedro C., Figueroa J., Tellado I., Gonzalez A., Garcia-Fantini M. et al. Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-severe traumatic brain injury. *J. Neural Transm.* 2008. 115. 683-692.
24. Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P., Laredo M., Couceiro V., Hernandez A. 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. 18. 271-278.
25. Chen C.C., Wei S.-T., Tsaia S.-C., Chen X.-X., Cho D.-Y. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: Double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br. J. Neurosurg.* 2013. 27. 803-807.
26. Lucena L.L., Briones M.V.A. Effect of Cerebrolysin in severe traumatic brain injury: A multi-center, retrospective cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2022. 216. 107216.
27. Poon W., Matula C., Vos P.E., Muresanu D.F., Steinbuchel N., Wild K., Homberg V., Wang E., Lee T.M.C., Strilciuc S. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in acute brain injury and neuro-recovery: CAPTAIN I — A randomized, placebo-controlled, double-blind, Asian-Pacific trial. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 281-293.
28. Ghaffarpasand F., Torabi S., Rasti A., Niakanm M.H., Aghakablou A., Pakzad F., Beheshtian M.S., Tabrizi R. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. 15. 127-135.
29. El Sayed I., Zaki A., Fayed A.M., Shehat G.M., Abdelmonem S. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg. Rev.* 2018. 41. 427-438.
30. Shin D.-S., Hwang S.-C. Serial Brain CT Scans in Severe Head Injury without Intracranial Pressure Monitoring. *KJNT.* 2014. 10. 26-30.
31. Brazinova A., Rehorcikova V., Taylor M.S., Buckova V., Majdan M., Psota M. et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J. Neurotrauma.* 2021. 38. 1411-1440.
32. Feng J., van Veen E., Yang C., Huijben J.A., Lingsma H.F., Gao G., Jiang J. Comparison of care system and treatment approaches for patients with traumatic brain injury in China versus Europe: A CENTER-TBI survey study. *J. Neurotrauma.* 2020. 37. 1806-1817.
33. Muresanu D., Birle C., Muresanu I., Costin C., Vester J., Rafila A. Neuroprotection in TBI. In *Neurotrauma: A Comprehensive Textbook on Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury*; Wang K.K.W., Ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2018. P. 333-346.
34. Sharma H.S., Muresanu D.F., Sahib S., Tian Z.R., La-fuente J.V., Buzoianu A.D. et al. Cerebrolysin restores balance between excitatory and inhibitory amino acids in brain following concussive head injury. Superior neuroprotective effects of TiO2 nanowired drug delivery. *Prog. Brain Res.* 2021. 266. 211-267.
35. Wheaton P., Mathias J.L., Vink R. Impact of pharmacological treatments on cognitive and behavioral outcome in the postacute stages of adult traumatic brain injury: A meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011. 31. 745-757.
36. Vester J.C., Buzoianu A.D., Florian S.I., Homberg V., Kim S.-H., Lee T.M.C. et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: Prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. *Neurol. Sci.* 2021. 42. 4531-4541.
37. Bayley M., Ponsford J., Jeffay E., Ponsford J., Harnett A., Janzen S. et al. INCOG 2.0 Guidelines for Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury, Part III: Executive Functions. *J. Head Trauma Rehabil.* 2023. 38. 52-64.

Підготовлено за матеріалами статті  
Konrad Jarosz та співавт. Cerebrolysin in Patients  
with TBI: Systematic Review and Meta-Analysis, 2023.  
<https://doi.org/10.3390/brainsci13030507>

Оригінал статті надруковано в  
*Brain Sci.* 2023. 13. 507 ■

### Cerebrolysin in patients with traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis

**Abstract.** Traumatic brain injury (TBI) is one of the most common causes of deaths and failure to return to society according to the latest statistics. Cerebrolysin is a drug approved for use in patients diagnosed with TBI. It is a mixture of neuropeptides derived from purified porcine brain proteins and multiple experimental studies have proven its neuroprotective and neurorestorative properties both *in vitro* and *in vivo*. The article presents the meta-analysis review conducted by Polish authors in 2023, where the latest clinical study reports on the use of Cerebrolysin in patients with TBI were analyzed. The authors searched the databases: PubMed, CINAHL, Web of Science, and Embase from database creation until July 11,

2022. Ten clinical studies were eligible and included in the final analysis, including both retrospective and prospective studies of 8,749 patients. Treatment with Cerebrolysin was associated with a statistically significant changes in Glasgo Coma Scale and Glasgow Outcome Scale scores. Mortality of any cause and the length of stay were not affected by the treatment. Our findings support and confirm the beneficial effects of Cerebrolysin treatment on the clinical outcomes in patients after TBI. Further multi-center studies to optimize dosing and time of administration should be conducted.

**Keywords:** traumatic brain injury; Cerebrolysin; neuroprotective treatment