


# Церебролізин®

**МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ НЕЙРОТРОФІЧНИЙ ПРЕПАРАТ**

- ✧ Ургентна нейропротекція
- ✧ Пролонгована нейрорегенерація



**Клінічне застосування**  
при травматичному пошкодженні  
ГОЛОВНОГО МОЗКУ



### Церебролізин® (CEREBROLYSIN®)

**Психостимулюючі та ноотропні препарати.** Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. **1 мл розчину містить** 215,2 мг концентрату Церебролізину (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Покази:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стани після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипокази:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відмічаються рідко (>1/10000 – <1/1000) або мають місце (<1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, біль голови, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє покращенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається покращення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: №UA/9989/01/01 від 18.03.2014.

# З М І С Т

ЛІКУВАННЯ ТРАВМАТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	4
СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ (НТФ) І ГЕНА «SONIC HEDGEHOG» (SHH) ЯК МІШЕНІ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ ПРИ ЛІКУВАННІ ТПГМ	6
МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ	7
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ ТРАВМАТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	9
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ	15
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ	21
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ І ДОЗУВАННЯ	22
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	23

# ЛІКУВАННЯ ТРАВМАТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

## Основне лікування ТПГМ

Черепно-мозкова травма є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Лікування черепно-мозкової травми в гострий період спрямоване на мінімізацію вторинних пошкоджень і забезпечення життєво важливих функцій пацієнтів. Воно також призначене для підготовки пацієнтів до ефективного відновного лікування після гострого періоду захворювання.

Загальні заходи з ведення хворого з ТПГМ включають:

Початкову інтенсивну терапію для стабілізації стану пацієнта, в тому числі хірургічне втручання

Лікувальні заходи в гострий період, які спрямовані на мінімізацію вторинних ушкоджень: штучна вентиляція легенів, контроль внутрішньочерепного тиску, церебрального перфузійного тиску, набухання, а також призначення заспокійливих, протиконвульсійних і протиепілептичних засобів

Лікування в реабілітаційному центрі



## Стандартна тактика ведення хворих з травматичним пошкодженням ГОЛОВНОГО МОЗКУ

<sup>1,2</sup> Сучасний досвід лікування хворих з гострим травматичним пошкодженням мозку показує, що сучасні методи лікування повинні бути одночасно націлені на різні патологічні механізми (мультиmodalний підхід), а не зосереджуватись тільки на одній терапевтичній мішені. Міждисциплінарний і організований процес за участі фахівців у різних галузях медицини (включаючи невідкладну допомогу, діагностичну візуалізацію, хірургію і фармакотерапію) є найбільш ефективним для оптимального відновлення після травм головного мозку. Те ж саме можна сказати і про розробку ефективних додаткових медикаментозних методів лікування, які повинні поєднувати швидкий початок нейропротективної дії зі стимуляцією природних репаративних процесів у пошкодженому мозку.

Очікувані характеристики додаткових комбінованих методів лікування ТПГМ:

Захист клітин мозку від вторинного пошкодження та загибелі

Специфічний механізм дії, спрямований на патологічні та/або репаративні процеси

Безпека використання

Відсутність втручання в природні фізіологічні процеси

Стимуляція/посилення природних відновних процесів

# СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ФАКТОРІВ (НТФ) І ГЕНА «SONIC HEDGEHOG» (Shh) ЯК МІШЕНІ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ ПРИ ЛІКУВАННІ ТПГМ

**Нейротрофічні фактори є важливими регуляторними молекулами в рамках нервової системи. Основними фізіологічними функціями НТФ є:**

- регуляція процесів, які є в основі розвитку ЦНС
- збереження належного фенотипу зрілої нервової тканини і регуляція процесів пластичності
- регуляція ендогенних механізмів захисту ураженої/пошкодженої нервової тканини

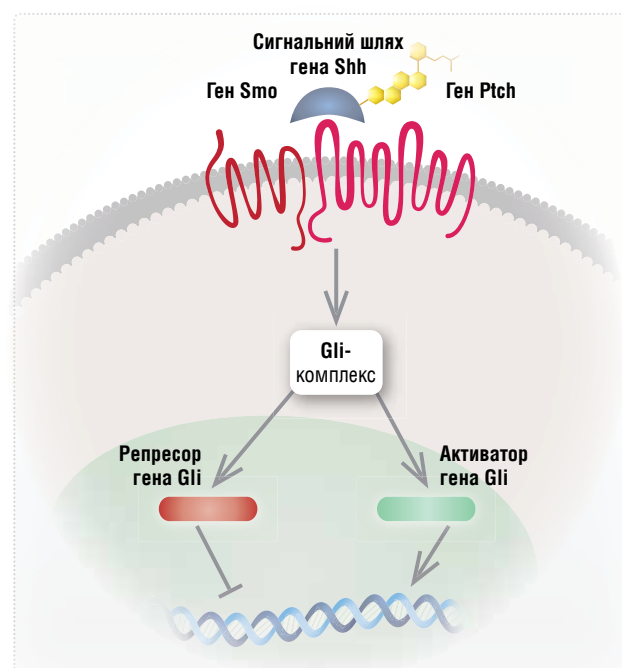


Рис. 1. Функції НТФ у нервовій тканині

## Shh-сигналінг відповідає за запуск диференційних механізмів відновлення нервової тканини після пошкодження

Його основна функція – стимуляція диференційної генної експресії, яка лежить в основі відновлення нервової тканини

3.4.5 Засоби, що можуть модулювати НТФ та Shh-сигналінг, вважаються сьогодні терапевтичними мішенями у розвитку нових видів комбінованої терапії при неврологічних порушеннях



**Комплекс генів Gli** – транскрипційні фактори, які активуються за сигнальним шляхом гена Shh і відповідають за експресію диференційних генів, що лежить в основі природних відновних процесів

Рис. 2. Шлях сигнальної трансдукції гена Shh

# МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

## Церебралізін® імітує дію природних нейротрофічних факторів

Церебралізін® є нейропептидним препаратом, що діє подібно до нейротрофічних факторів; в ньому містяться кілька фрагментів нейротрофічних факторів, які імітують дію непошкоджених НТФ і активують нейротрофічні сигнальні шляхи.

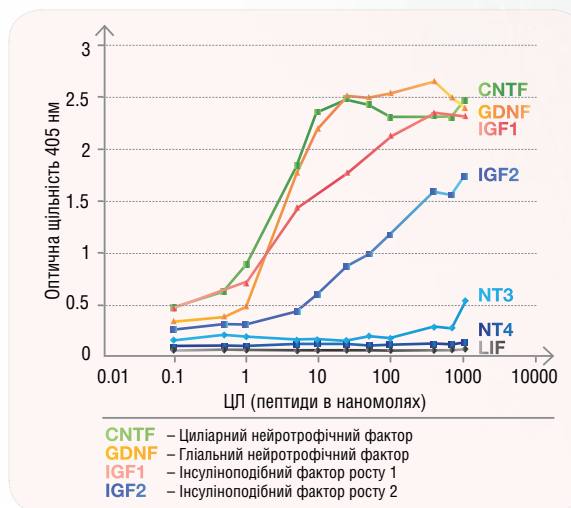


Рис. 3. Фрагменти НТФ, виявлені в Церебралізіні

## Церебралізін® стимулює ендогенне вироблення важливих нейротрофічних факторів

Стимулюючи нейротрофічні сигнальні шляхи, Церебралізін® посилює природну захисну реакцію нервової тканини на пошкодження, що включає в себе збільшення вироблення ендогенних НТФ<sup>7,8,9,10</sup>.

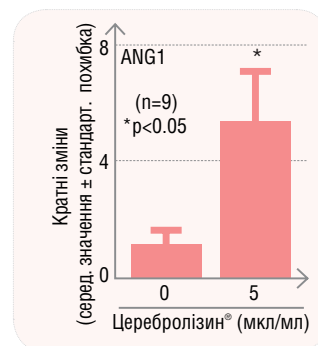
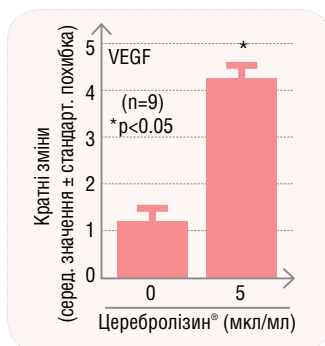


Рис. 4. Церебралізін® підсилює експресію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і ангіопоетину-1 (ANG-1) в клітинах ендотелію мозку (на графіках показані рівні мРНК в експерименті *in vitro*).

(М. Чопп, неопубліковані дані)

## Церебралізін® стимулює сигнальний шлях гена Shh

Стимулювання сигнального шляху гена Shh є ключем до ініціації процесів відновлення після ТПГМ. Церебралізін® активує сигнальний шлях гена Shh, що призводить до посилення природних відновних процесів (рис. 5).

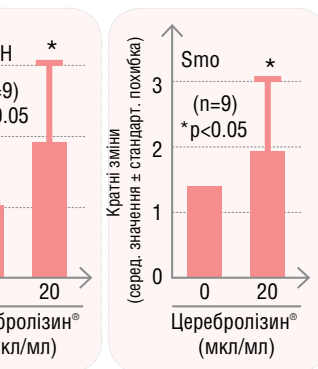
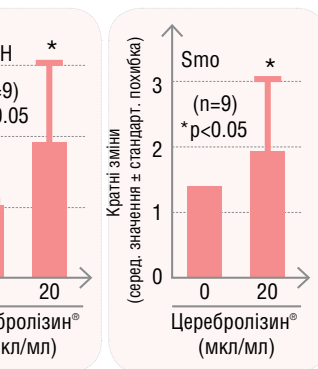
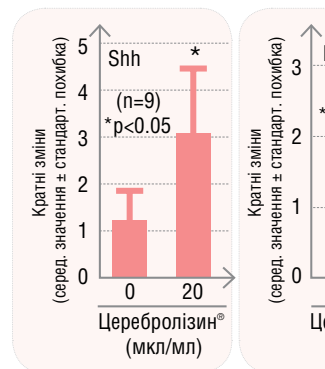


Рис. 5. Церебралізін® стимулює експресію компонентів сигнального шляху Shh в нервових клітинах-попередниках (на графіках показані рівні мРНК в експерименті *in vitro*)

(Жанг і співавт., 2013)

## Церебролізин® імітує дію природних нейротрофічних факторів

Церебролізин® є нейротрофічним мультимодальним препаратом, який діє через стимулювання сигнальних шляхів нейротрофічних факторів і Shh.<sup>12,13</sup> Церебролізин® регулює процеси апоптозу і виявляє плейотропні нейропротективні властивості на експериментальних моделях неврологічних порушень. Церебролізин® підсилює природні процеси відновлення та ремоделінгу нейроваскулярної одиниці, що призводить до функціональних покращень.



**НТФ** – нейротрофічні фактори  
**ЕМБРІОНАЛЬНИЙ РОЗВИТОК** – НТФ управляють функціонуванням процесів внутрішньоутробного розвитку нервової системи  
**ЦНС дорослих** – НТФ управляють нормальними фізіологічними функціями центральної нервової системи  
**ПОШКОДЖЕННЯ** – після пошкодження НТФ регулюють процеси, що становлять природну реакцію нервової тканини на пошкодження  
**ГЕН Shh** – даний ген стимулює процеси захисту та відновлення, які беруть початок в ембріональному періоді розвитку ЦНС.

Рис. 6. Церебролізин® стимулює НТФ-сигналінг і Shh-сигналінг, що веде до прискорення відновлення мозку після пошкодження



# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ ТРАВМАТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

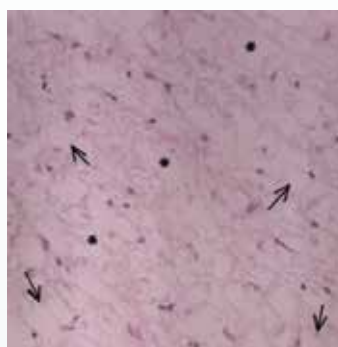
Про актуальність теми фармакологічного лікування ТПГМ на основі Церебролізину свідчать результати наукових досліджень, які підтверджують роль препарату в покращенні клінічно значущих аспектів:

**Дифузне аксональне пошкодження головного мозку:**  
захист аксональних волокон і стимуляції ремієлінізації

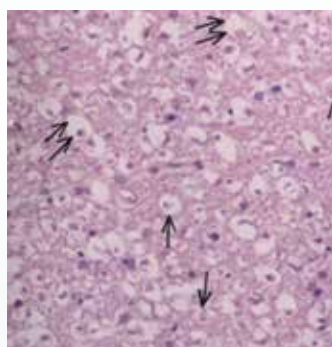
**Пошкодження гемоенцефалічного бар'єра (ГЕБ):**  
підвищення цілісності мікроциркуляторного русла і покращення кровопостачання кори головного мозку

**Пошкодження функцій і відновного потенціалу гіпокампа:**  
захист нейрогенної активності в гіпокампі

**Погіршення сенсомоторних і когнітивних функцій:**  
стимуляція відновних процесів у пошкодженому мозку



**Церебролізин®**



## Церебролізін® захищає аксональні волокна і стимулює ремієлінізацію

Дифузне аксональне пошкодження (ДАП) є одним з найбільш поширених і згубних видів травми мозку. Пов'язане з нею пошкодження тканин поширюється на більшій ділянці, ніж при фокальному пошкодженні головного мозку. Тому лікування, що здатне забезпечити захист аксональним шляхом від дистрофії після ТПГМ, може потенційно мінімізувати шкоду, пов'язану з ДАП, і стимулювати відновлення функцій.<sup>15,16</sup>Церебролізін® показав свою здатність захищати аксональні структури на експериментальних моделях з пошкодженнями ЦНС (рис. 7).

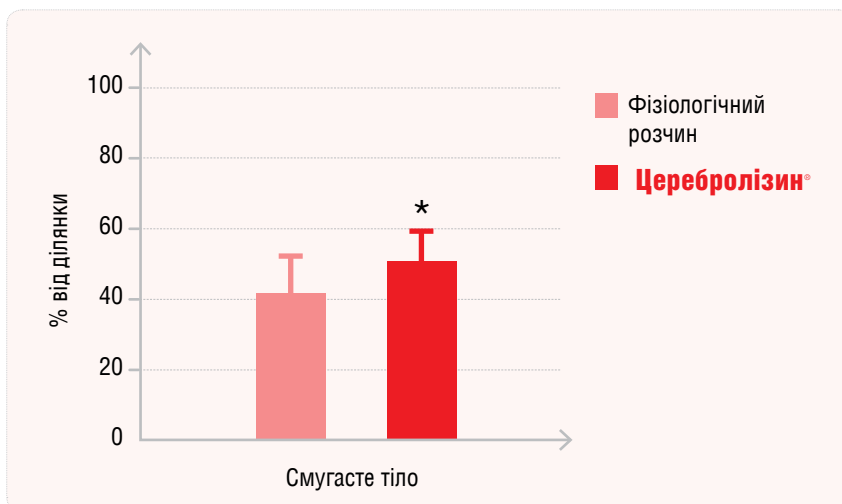
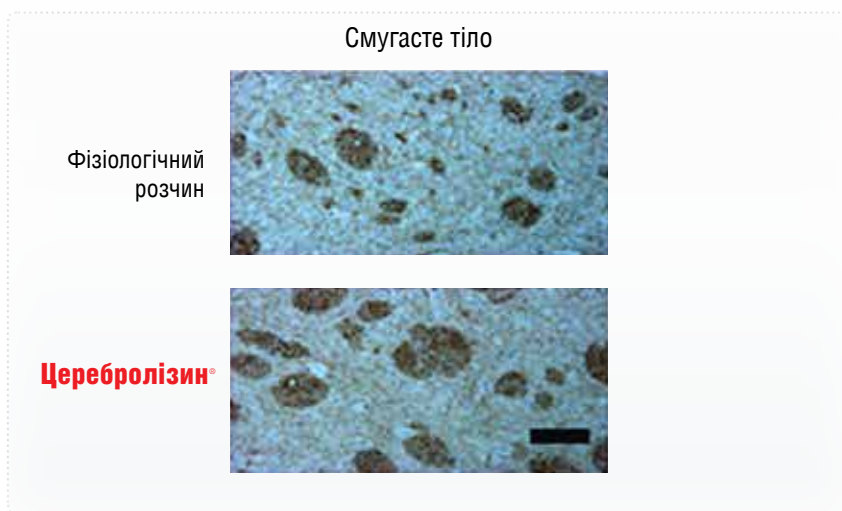
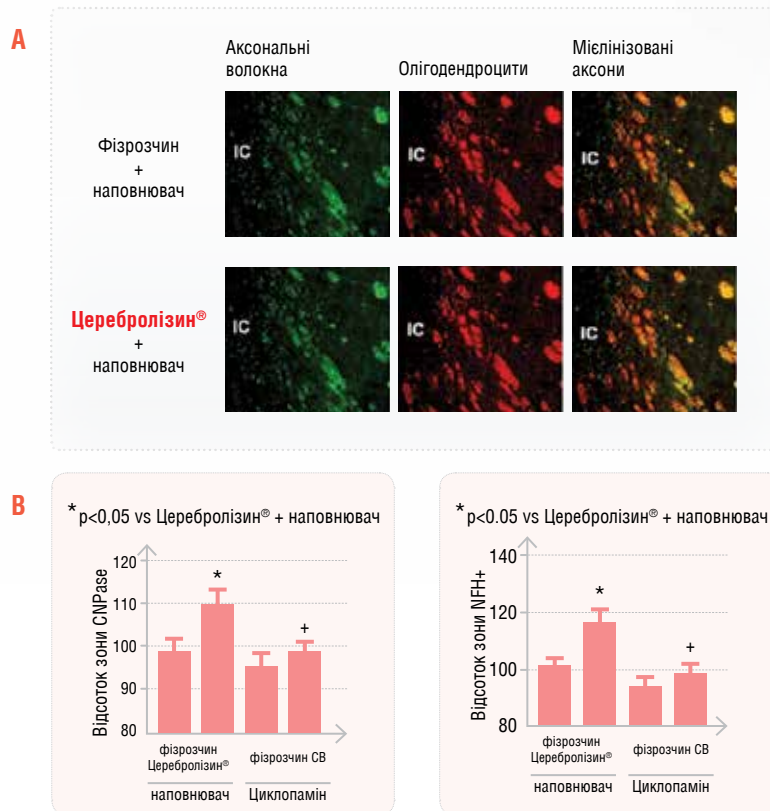


Рис. 7. <sup>16</sup>Нейропротективна дія Церебролізіну при пошкодженні аксонів у експериментальних моделях через 14 днів після закритої черепно-мозкової травми. \* $p < 0,05$  в порівнянні з фізіологічним розчином. Дані представляють медіану  $\pm$  СВ (стандартне відхилення).  $n=10$  (шурів/на групу)

<sup>11</sup>Процеси ремієлінізації необхідні для збереження функцій у пошкоджених ділянках. Церебролізін® продемонстрував здатність стимулювати ремієлінізацію за допомогою Shh-сигналіngu (рис. 8).



**A.** Імунофлуоресцентні зображення ланцюга нейрофіламентів (NFN; зеленим кольором позначені аксональні волокна) і CNPase (червоним кольором позначені олігодендроцити) на межі ішемічної зони у тварин, які отримували фізіологічний розчин (вгорі) і Церебролізін® (внизу).

**B.** Кількісні дані за процентним вмістом мієлінізованих аксональних структур в мозолистому тілі та термінальній пластинці щодо відповідних протилежних ділянок.

**Скорочення:**

IC – середина ішемічної зони; CNPase – 3'-фосфодіестераза 2',3'-циклічних нуклеотидів; BrdU – бромдеоксиридин; NFN – тяжкий ланцюг нейрофіламентів

Рис. 8. <sup>11</sup>Утворення мієлінового шару олігодендроцитів і аксонів травмованого мозку. Циклопамін (специфічний інгібітор гена Shh) усуває стимульовані Церебролізином процеси ремієлінізації

## Церебролізін® відновлює цілісність і прохідність мікроциркуляторного русла

Пошкодження мозкової тканини руйнує ГЕБ, що призводить до набряку, підвищення внутрішньочерепного тиску, зниження перфузії в ураженій тканині і обширного вторинного пошкодження головного мозку. <sup>16,17</sup>Церебролізін® продемонстрував здатність відновлювати цілісність ГЕБ і збільшувати прохідність судин кори головного мозку на моделі закритої травми черепа. У порівнянні з групою, що одержувала фізіологічний розчин, лікування Церебролізином значно збільшило ділянку перфузії ФІТЦ-декстрану в корі (рис. 9).

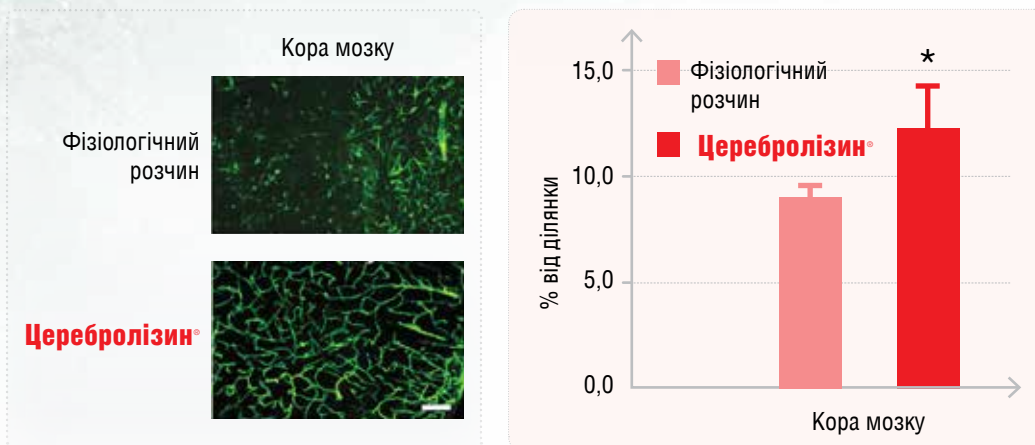


Рис. 9. <sup>16</sup>Церебролізін® значно збільшує перфузію кори головного мозку. Відсоток ділянки перфузії ФІТЦ-декстрану показаний на гістограмі. Масштабна мітка = 50 μm. \*p < 0,05 у порівнянні з фізіологічним розчином. Дані представляють медіану ± стандартне відхилення, n = 8 (щурів/на групу)

## Церебролізін® захищає нейрогенну діяльність гіпокампа від порушень

Травма може чинити негативний вплив на нейрогенну активність зубчастої звивини гіпокампа. Це може бути ознакою порушення довгострокових відновних процесів в когнітивній ділянці, оскільки вони залежать від потенціалу самовідновлення травмованого мозку. Нейрорепаративне лікування призначене стимулювати нейрогенну активність мозку дорослої людини з метою підтримання відновлення після ТПГМ. <sup>16</sup>При обстеженні тварин через 14 днів після ТПГМ Церебролізін® продемонстрував здатність значно скорочувати втрати нейрональних клітин в зубчастій звивині і СА-3-ділянці гіпокампа (Cornu Ammonis-3) в експериментальній моделі закритої мозкової травми (рис. 10). Ці дані свідчать, що Церебролізін® може сприяти покращенню при когнітивному дефіциті після ТПГМ при його застосуванні в гострий період.

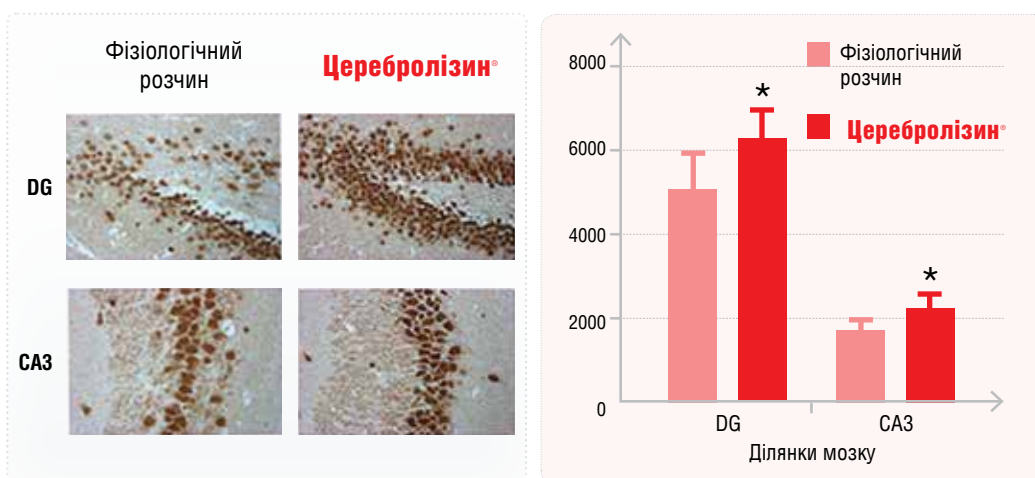


Рис. 10. <sup>16</sup>Вплив Церебролізіну на втрату нейрональних клітин після закритої травми черепа (забарвлення ядер нейронів за імуногістохімічним методом NeuN). Кількість нейрональних клітин показано на гістограмі. Дані за DG (зубчаста звивина) і СА-3 представляють середнє значення ± стандартне відхилення, n=10 (щурів/на групу)

## Церебролізін® стимулює природні відновні процеси після ТПГМ, що призводить до покращення функціональних результатів

<sup>16</sup>Для оцінки пам'яті, просторової орієнтації та функцій навчання у тварин із закритою травмою черепа використовувався модифікований тест водного лабіринту Морріса. Тварини, які одержували лікування Церебролізином, продемонстрували значну функціональну перевагу в запам'ятовуванні оптимального шляху, що веде до платформи, в порівнянні з тваринами, які отримували фізіологічний розчин. Функції орієнтації в просторі і навчання значно покращилися у тварин, які отримували Церебролізін®. Ці результати свідчать про те, що Церебролізін® покращує відновлення когнітивних функцій в ранній період після травми (рис. 11–12).

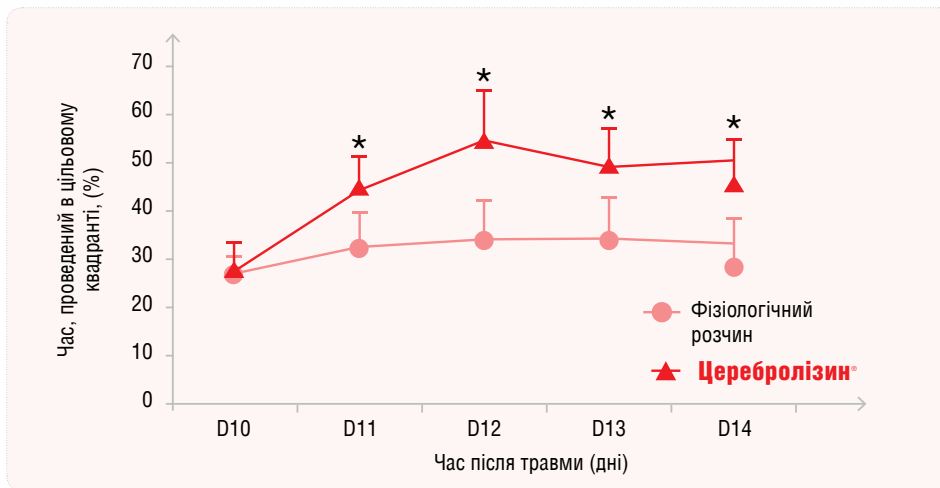


Рис. 11. <sup>16</sup>Процентне відношення часу, проведеного в цільовому квадранті. Лікування Церебролізином значно збільшило кількість часу, проведеного щурами в цільовому квадранті на 11, 12, 13 і 14-й день порівняно з групою, що отримувала фізіологічний розчин ( $p < 0,05$ )

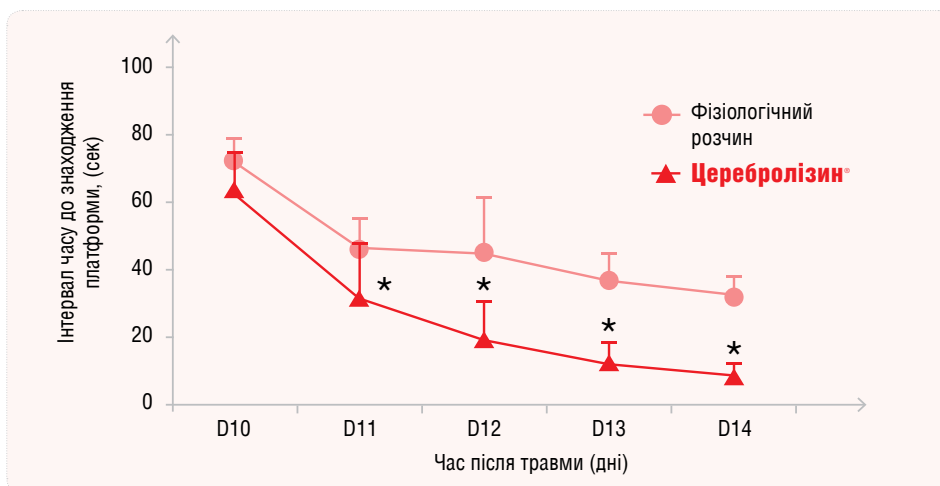


Рис. 12. <sup>16</sup>Інтервал часу до знаходження прихованої платформи. У порівнянні з групою, що отримувала фізіологічний розчин, щури, що отримували Церебролізін®, показали значне скорочення інтервалу часу до знаходження прихованої платформи на 11–14-й день після ТПГМ ( $p < 0,05$ )

<sup>16</sup>Для оцінки сенсомоторної функції тварин із закритою травмою черепа використовувалися тест на відривання липкої стрічки (Adhesive-patch Removal Test), тест на зісковзування Ернандеса-Шалерта і оцінка неврологічного статусу – модифікована шкала mNSS (modified Neurological Severity Score) (рис. 13). У всіх цих тестах тварини, які отримували Церебролізін<sup>®</sup>, показали значно кращі результати, ніж контрольні тварини. У поєднанні ці позитивні показники сенсомоторних і когнітивних функцій дозволяють припустити, що лікування Церебролізином справляє загальний позитивний вплив на відновлення в гострий період після ТПГМ.

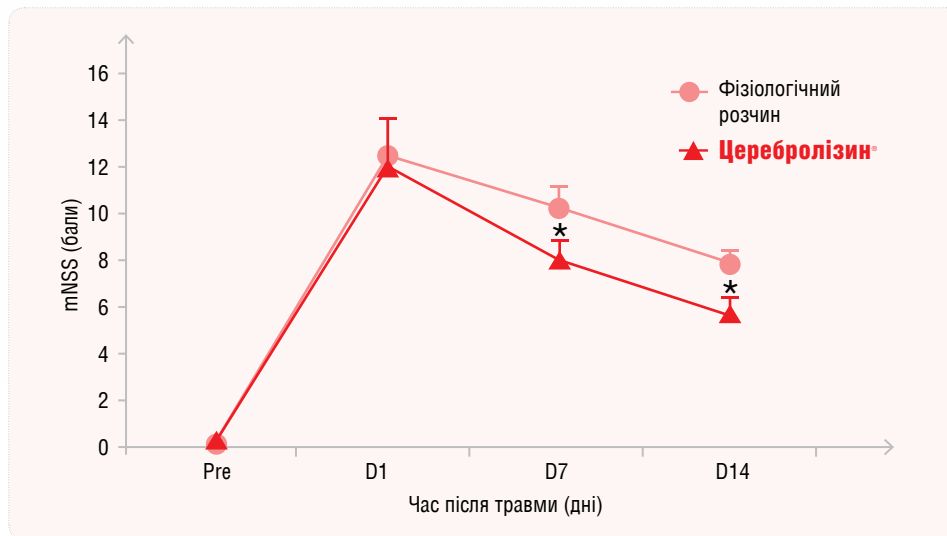


Рис. 13. <sup>16</sup>На 7-й і 14-й день у щурів, які отримували Церебролізін<sup>®</sup> через 1 год після закритої травми черепа, спостерігалось значне поліпшення показників за шкалою mNSS (тобто зменшення балів mNSS) порівняно з контрольними щурами, які отримували фізіологічний розчин ( $p < 0,05$ )

Складність черепно-мозкової травми потребує лікування, яке діє одночасно на багатьох різних рівнях фізіопатології ТПГМ. Комплексний механізм дії Церебролізіну – його нейрорегенеративні й нейропротективні властивості – обумовлює покращення функціональних результатів, що спостерігається на моделях травматичного пошкодження мозку.

Роль і терапевтичне значення Церебролізіну в лікуванні ТПГМ, схоже, є результатом двох основних елементів, що складають його комплексний механізм дії:

Рання стимуляція нейротрофічного регулювання в пошкодженій тканині, що призводить до більш швидкої нейропротективної дії

та

Підтримка природних відновних механізмів, що призводить до поступової структурної перебудови-ремоделінгу нейроваскулярної одиниці

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ

Симптоми ТПГМ різноманітні, і дефекти у пацієнтів з однаковою причиною пошкодження можуть значно відрізнятися. Шанси на одужання після ТПГМ збільшуються при належному застосуванні комплексного терапевтичного підходу в рамках організованої системи медичної допомоги при ТПГМ. Мультиmodalна нейротрофічна терапія застосовується у гострій фазі і на відновному етапі лікування ТПГМ.

Результати клінічних досліджень показують, що лікування Церебrolізином сприяє більш швидкому функціональному відновленню та реабілітації пацієнтів з ТПГМ. Оптимальне співвідношення ризик/користь створює можливість для негайного початку і безпечного продовження лікування.

Кілька клінічних досліджень були проведені з використанням Церебrolізину в лікуванні ТПГМ. Усі ці дослідження були розроблені як проспективні, рандомізовані, плацебо-контрольовані, подвійні сліпі дослідження, крім відкритих досліджень, виконаних Альваресом та співавт. і Вонгом та співавт. У всіх випадках, за винятком досліджень Хі та співавт. і Вонга та співавт., Церебrolізин® вводили в якості додаткового лікування до стандартної медичної допомоги при ТПГМ.<sup>18-23</sup> Ефективність Церебrolізину в лікуванні гострої ТПГМ вивчалася в дослідженнях, в яких його вводили протягом 48 годин після травми. Тривалість лікування становила від 7 до 28 днів.<sup>24,25</sup> Лікування після купірування гострих симптомів проводилося у двох дослідженнях, в яких його починали або через 23 дні, або через 21 місяць після травми.<sup>26</sup> Загальні відомості про використання Церебrolізину в лікуванні ТПГМ нещодавно були опубліковані Альваресом та співавт. (2013 р.).



## Переваги лікування Церебролізином в гострий період ТПГМ

<sup>20</sup>Клінічне покращення спостерігалось в пацієнтів з ТПГМ у дослідженні, проведеному Хі та співавт. Церебролізін® вводився внутрішньовенно крапельно в добовій дозі 10–30 мл на день, 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів. Динаміка стану хворих оцінювалась за шкалою коми Глазго (ШКГ). 48 із загального числа пацієнтів 82 отримували лікування Церебролізином в межах 2–8 годин після травми. На 28-й день (кінцевий показник дослідження) статистично значущий вплив Церебролізину полягав у покращенні свідомості, більш швидкому зменшенні паралічу, афазії та інших розладів функцій мозку. Після закінчення 4 тижнів лікування поліпшення стану спостерігалось у статистично більшого числа пацієнтів (93,7%) групи, що отримувала Церебролізін®, у порівнянні з контрольною групою (80,0%) (рис. 14). <sup>18,19,21,22</sup>Про аналогічний сприятливий вплив, який оцінювався за шкалою коми Глазго, повідомлялося в дослідженнях Чжоу та Янга (1993), Фей та Йім (1992), Кеніга та співавт. (2006) і Вонга та співавт. (2005).

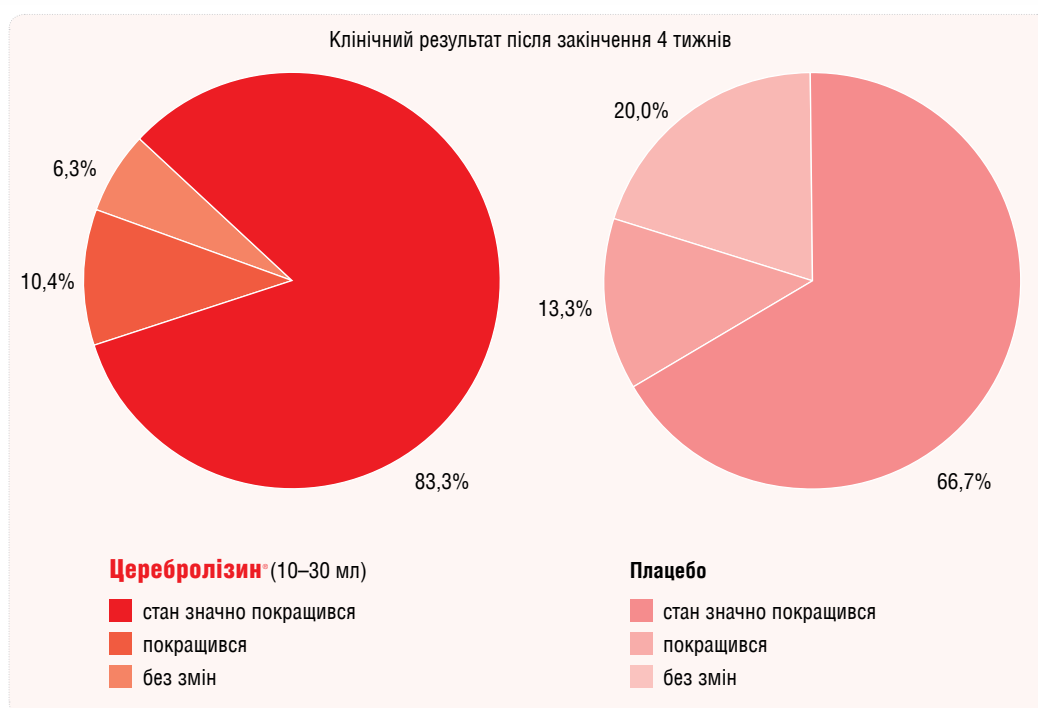


Рис. 14. <sup>20</sup>Клінічний результат після закінчення 4 тижнів лікування Церебролізином

**У пацієнтів, які отримують Церебролізін® у складі екстреної терапії ТПГМ, покращується клінічний результат в порівнянні з контрольною групою**



<sup>21,23</sup>У когнітивній сфері пацієнти, які отримували Церебролізін<sup>®</sup>, показали з часом достовірно кращі результати в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо, відповідно до оцінки результатів за шкалою Короткого синдромального тесту (SST), Короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) і за скринінговою шкалою для оцінки когнітивних здібностей (CASI). У дослідженні, проведеному Кенігом та співавт. (2006), найбільша різниця між групами, які вивчалися, з'явилася не пізніше ніж за 2 тижні після травми (рис. 15). Церебролізін<sup>®</sup> вводився протягом 21 дня у добовій дозі 50 мл.

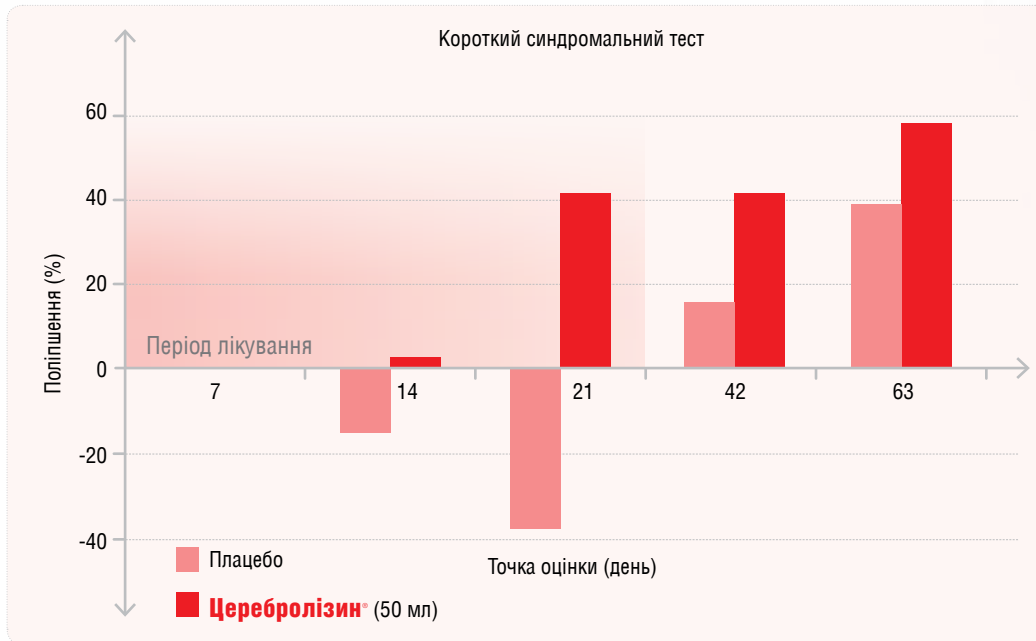


Рис. 15. <sup>4</sup>Церебролізін<sup>®</sup> покращує показники лікування когнітивних розладів у гострій фазі лікування ТПГМ. Результати Короткого синдромального тесту. Позитивна тенденція лікування тривала в період подальшого спостереження до 42 днів після травми

<sup>23</sup>В 2013 році Чен та співавт. в рамках рандомізованого клінічного дослідження вивчили вплив Церебролізіну на відновлення когнітивних функцій після легкого травматичного пошкодження головного мозку. Пацієнти методом випадкового відбору були розподілені в групи для отримання Церебролізіну (один раз на день внутрішньовенно крапельно по 30 мл Церебролізіну протягом 5 днів) або плацебо (доза та режим введення фізіологічного розчину – як у групі Церебролізіну). Основними критеріями ефективності були відмінності в когнітивних функціях, включаючи показники за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) і за скринінговою шкалою для оцінки когнітивних здібностей (CASI), між вихідним рівнем та першим, четвертим і дванадцятим тижнями.

Тридцять два пацієнти завершили дослідження. За обома шкалами, MMSE та CASI, пацієнти, які отримували Церебролізин<sup>®</sup>, показали краще когнітивне функціонування, ніж група плацебо (рис. 16 і 17). Найбільша різниця в результатах на користь лікування Церебролізином спостерігалася на 12-му тижні за оцінками шкали CASI.

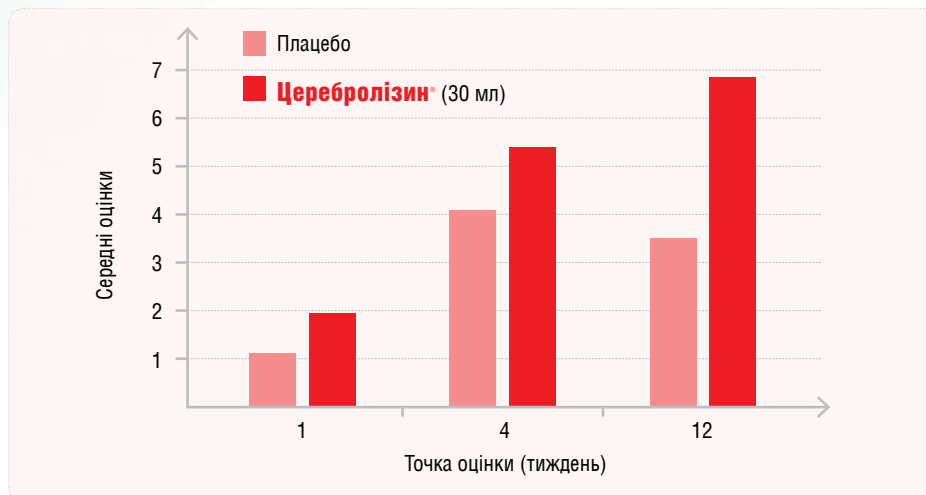


Рис. 16. <sup>23</sup>Результати оцінки когнітивної функції за шкалою MMSE. Тривалість лікування: 5 днів

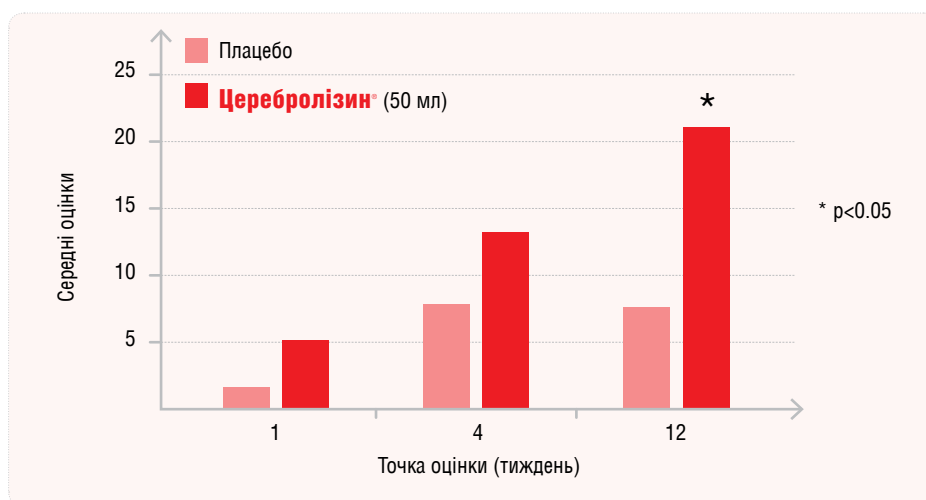


Рис. 17. <sup>23</sup>Результати оцінки когнітивної функції за шкалою CASI. Тривалість лікування: 5 днів

**Церебролізин<sup>®</sup> покращує когнітивні функції пацієнтів після травматичного пошкодження головного мозку, що прискорює функціональне відновлення та оптимізує виконання програми ранньої реабілітації**

## Переваги лікування Церебролізином в періоді реабілітації

Лікування Церебролізином в посттравматичному періоді може прискорити реабілітацію після ТПГМ, оскільки модульовані ним природні процеси відновлення зберігають свою активність ще довгий час. Відновлення відбувається шляхом ремоделювання пошкоджених нейроваскулярних одиниць і синаптичної пластичності, керованих зовнішніми і внутрішніми факторами.<sup>24</sup> У пілотному дослідженні Альварес та співавт. вивчали вплив Церебролізину на результати ЕЕГ, когнітивну діяльність та клінічний результат при лікуванні відновному періоді ТПГМ. Церебролізин® (30 мл/добу) вводився пацієнтам із середнім вихідним результатом за шкалою коми Глазго в 6,1 бала протягом 4 тижнів, а лікування тривало протягом 23 днів після травми. Загальний термін для кожного пацієнта склав 32 дні. Змінні ефективності визначалися як зміни результатів в Короткому синдромальному тесті, за шкалою коми Глазго і ЕЕГ (на початку дослідження і після лікування Церебролізином), які вимірювалися (в середньому) через 3 місяці після лікування. Введення Церебролізину призвело до достовірного зниження відношення потужностей ЕЕГ  $[(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)]$ . Ця активуюча дія не залежала від тривалості і ступеня тяжкості фази після купірування гострих симптомів і знову поверталася до вихідного рівня через 3 місяці після лікування. Покращення в порівнянні з вихідним рівнем спостерігалось також в результатах клінічних наслідків (шкала коми Глазго) та когнітивної діяльності (Короткий синдромальний тест). Як правило, Церебролізин® діяв на рівнях виконання і швидкості обробки інформації, які є найбільш порушеними функціями у хворих з черепно-мозковою травмою. Значимі кореляції були виявлені між покращенням когнітивних функцій (Короткий синдромальний тест) і покращенням показників ЕЕГ (результати за відношенням потужностей).

<sup>25</sup>Зміни у кількісних показниках ЕЕГ, відношення потужностей і його кореляції з тяжкістю травми з часом були додатково досліджені у 39 пацієнтів з ТПГМ. Церебролізин® (30 мл/добу) вводили протягом 4 тижнів, а лікування починалося через 21 місяць (у середньому) після травми. Тривалість дослідження для кожного пацієнта (середній початковий результат за шкалою коми Глазго = 5,4 бала) склала 30 днів. У пацієнтів, які отримували Церебролізин®, біоелектрична активність мозку покращилася через 1 місяць лікування, і це поліпшення не залежало від тривалості або ступеня тяжкості хвороби (рис. 18).

**Стимулюючи біоелектричну активність мозку,  
Церебролізин® покращує клінічні  
результати довгострокової реабілітації  
пацієнтів після ТПГМ**

Цей активуючий вплив корелює з функціональним покращенням при виконанні завдань, пов'язаних з увагою і пам'яттю. Очевидно, що позитивний ефект від лікування черепно-мозкової травми Церебролізином може зберігатися **більше 12 місяців**.

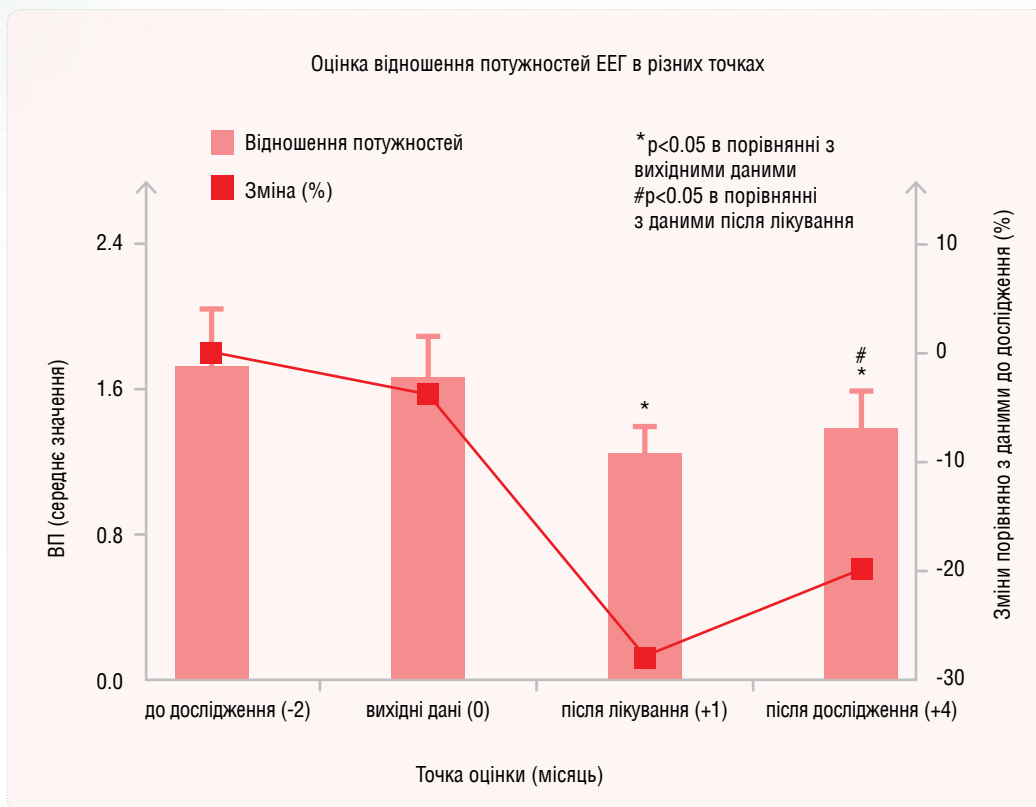


Рис. 18. <sup>25</sup>Результати (середнє значення ± стандартна похибка) відношення потужностей (ВП) електроенцефалографії (ЕЕГ) до і під час 4-тижневого лікування Церебролізином у хворих з черепно-мозковою травмою. Стовпчики показують абсолютні значення в кожен момент часу; сполучна лінія показує відносну відсоткову зміну порівняно зі значеннями до дослідження

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ

Дані рандомізованих контрольованих клінічних та постмаркетингових досліджень і база даних фармакологічного нагляду компанії «ЕВЕР Нейро Фарма» підтверджують належний профіль клінічної безпеки Церебrolізину.

При застосуванні Церебrolізину в поєднанні з антидепресантами або інгібіторами моноаміноксидази слід враховувати можливий адитивний синергізм. У цьому випадку рекомендується знизити дозу антидепресанту.

Грунтуючись на наукових і клінічних даних і на токсикологічному профілі, можна зробити висновок, що Церебrolізин® не чинить шкоди при його правильному, відповідно до інструкції, застосуванні.

**У лікуванні ТПГМ Церебrolізин® забезпечує переваги, які значно перевершують можливі ризики**



# РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ І ДОЗУВАННЯ

## ЛІКУВАННЯ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД:

починається якомога раніше (оптимальний початок лікування – протягом 6 годин після ТПГМ) і триває, поки пацієнт отримує інтенсивну терапію

- рекомендована доза: 10–50 мл на день
- тривалість лікування: не менш ніж 10 днів

## ЛІКУВАННЯ В РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ ПЕРІОД:

### Лікування в ранній реабілітаційний період:

починається безпосередньо після гострого періоду, чим створює терапевтичний зв'язок між терапією гострого періоду та програмою реабілітації

- рекомендована доза: 10–30 мл на день
- тривалість лікування: не менш ніж 20 днів після ТПГМ

### Лікування в пізній реабілітаційний період:

сприяє виконанню програми реабілітації

- рекомендована доза: 10–30 мл на день
- тривалість лікування: протягом всієї програми реабілітації
- схема лікування: 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів (один курс лікування); не менше 4 курсів на рік

### Лікування в пізній реабілітаційний період з діагностованим когнітивним відхиленням або деменцією:

починається безпосередньо після встановлення діагнозу

- рекомендована доза: 10–30 мл на день
- схема лікування: 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів (один курс лікування); не менше 4 курсів на рік
- тривалість лікування: визначається індивідуально, в залежності від клінічної ситуації

# ЛІТЕРАТУРА

1. Maas A., Roozenbeek B., Manley G. T., Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments, *Neurotherapeutics* 2010;Jan;7(1):115-26
2. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein B., Schäbitz W. R., Toward a multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke, *Stroke* 2006;37:1129-1136
3. Gould T. W. and Oppenheim R. W., Motor Neuron Trophic Factors: Therapeutic Use in ALS?, *Brain Res Rev* 2011;June24;67(1-2):1-39
4. Muresanu D., *Neurotrophic Factors 2003*; Libripress SRL, Bucharest
5. Finklestein S. P. and Ren J. M., *Growth factors as treatments for stroke, Brain Repair After Stroke*, Cambridge University Press 2010
6. Chen H., Tung Y. C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis, *Neurobiology of Aging* 2007;28(8):1148-11623
7. Alvarez A., Sampedro C., Cacabelos R., Linares C., Aleixandre M., García-Fantini M. and Moessler H., Reduced TNF- $\alpha$  and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:867-872
8. Selianina N. V., Karakulova I. V., The effect of neurotrophic treatment on the activation of reparative processes in patients with acute traumatic brain injury, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2012;112(5):46-9; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 201;Feb;11(1):40-9
9. Menon P. K., Muresanu D. F., Sharma A., Mössler H., Sharma H. S., Cerebrolysin, a mixture of neurotrophic factors induces marked neuroprotection in spinal cord injury following intoxication of engineered nanoparticles from metals.
10. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnestock M., Doppler E., Novak P., Moessler H. and Masliah E., Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease, *Journal of Neuroscience Research* 2013;91:167-177
11. Zhang L., Chopp M., Meier D. H., Winter S., Wang L., Szalad A., Lu M., Wei M., Cui Y., Zhang Z. G., Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke, *Stroke*; 2013 May 21; [Epub ahead of print]
12. Bornstein N., Poon W. S., Allegri R. F., Guekht A., Masliah E., Diez-Tejedor E., Thome J., Doppler E., Cerebrolysin: a review of a neurotrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders, *Drugs of Today* 2012, 48(Supplement A):43-61
13. Chopp M. and Li Y., Stimulation of plasticity and functional recovery after stroke- cell-based and pharmacological therapy, *European Neurological Review*. 2011;6(2):97-100
14. Abdelaziz O. S., Elbanna Y. M., Elnaggar A. M., Mourad C. M., Mohammad S. A., Effects of neuropeptide derivative FPF 1070 (cerebrolysin) administration on experimental acute spinal cord injury. *Pan Arab Journal of Neurosurgery* 2007;April;Vol11;No.1
15. 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
16. Hartbauer M., Hutter-Paie B., Windisch M., Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons, *J Neural Transm* 2001;108:581-592
17. 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;1197:1-13
18. Zhou D., Yang S., Effects of cerebrolysin on acute brain injury patients, *Zhong Hua Chuang Shang* 1993;9:289-90
19. Fei Z., Yim S., Change of free radicals in the plasma of patients with craniocerebral trauma and therapeutical effect of cerebrolysin, *Chinese J Nervous Mental Dis* 1992;18:6-10
20. He J., Fan J., Geng S., Efficacy of cerebrolysin in acute brain trauma, *Chinese J Clin Practical Med* 2002;4:71-2
21. König P., Wanders R., Witzmann A. et al., Cerebrolysin in traumatic brain injury - a pilot study of a neurotrophic and neurogenic agent in the treatment of acute traumatic brain injury, *J Neurol Neurochirurgie Psychiatrie* 2006;7:12-20
22. Wong G. K. C., Zhu X. L., Poon W. S., Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: Results of a cohort study, *Acta Neurochir* 2005;95(Suppl.):59-60
23. 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, *British Journal of Neurosurgery* 2013;Early Online:1-5;© 2013;The Neurosurgical Foundation
24. Alvarez X. A., Sampedro C., Perez P. et al., Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: An exploratory study, *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(5):271-8
25. Alvarez X. A., Sampedro C., Figueroa J. 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(5):683-92
26. Álvarez X. A., Figueroa J., Muresanu D., Peptidergic drugs for the treatment of traumatic brain injury. *Future Neurol.* (2013) 8(2), 175-192



Україна, м. Київ, 04070, вул. Набережно-Хрещатицька, 9, офіс 5-А  
тел.: (044) 545 77 10, факс: (044) 224 57 46(7)