

УДК

## ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**Резюме.** В обзорной статье приведены данные многоцентрового ретроспективного исследования эффективности и безопасности дополнительной терапии Церебролизином в дозах 20 мл/сут или 30 мл/сут у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в зависимости от ее степени тяжести. По сравнению с контрольной группой пациентов, которым назначалась только стандартная терапия, у пациентов, получавших Церебролизин, зафиксировано улучшение показателей клинических результатов спустя 10 дней в случаях ЧМТ легкой степени тяжести и спустя 10 и 30 дней в случаях ЧМТ средней и тяжелой степени. Дозозависимый эффект Церебролизина на восстановление после ЧМТ подтверждался дозозависимыми различиями и статистически значимыми корреляциями в длительности терапии, наблюдаемыми в оценках результатов. Безопасность и переносимость Церебролизина у пациентов с ЧМТ была очень хорошей. Таким образом, ранняя терапия Церебролизином является безопасной и способствует улучшению исходов ЧМТ.

**Ключевые слова:** Церебролизин, нейропротекция, клинический исход, черепно-мозговая травма.

Ведение больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) является непростой задачей, поскольку последствия ЧМТ требуют многофакторного подхода к восстановлению неврологического статуса. Одним из главных методов лечения является фармакотерапия, особенно важной является возможность применения препаратов комплексного действия [1].

После острого повреждения головного мозга развивается так называемая эндогенная защитная активность (ЭЗА) — непрерывный ответ мозга на повреждение. ЭЗА включает в себя нейропротекцию, развивающуюся на ранних стадиях и способствующую уменьшению неврологических повреждений и ее отдаленных последствий, и на более поздних стадиях — восстановление неврологических функций. Восстановление неврологических функций осуществляется благодаря нейротрофичности, нейропротекции, нейропластичности и нейрогенезу — основным биологическим процессам, лежащим в основе ЭЗА [3]. Применение комплексных лекарственных средств с ноотропным действием направлено на усиление процессов ЭЗА. Комплексный эффект препарата основан на его способности вызывать немедленную нейропротекцию одновременно с долгосрочными репаративными процессами (т.е. нейротрофичностью, нейропластичностью и нейрогенезом), которые идентичны последовательности эндогенных процессов посттравматического регулирования.

Фармакологические механизмы, которые имитируют эндогенные биологические механизмы, не блокируя вторичных процессов нейропластичности, и являются наиболее важным фактором восстановления нервной системы, могут представлять будущее фармакотерапии в плане протекции и восстановления головного мозга. Таким образом, нейротрофические факторы и молекулы, аналогичные нейротрофическим, выступают в роли потенциальных средств для лечения ЧМТ [2, 5]. В настоящее время Церебролизин является единственным клинически доступным, комплексным, плейотропным нейропротекторным препаратом, содержащим активные низкомолекулярные фрагменты нейротрофических факторов, которые могут проникать сквозь гематоэнцефалический барьер. Церебролизин производится с помощью стандартизированного ферментативного расщепления очищенных, свободных от липидов белков головного мозга, имеет низкую молекулярную массу (< 10 кДа) и содержит биологически активные фрагменты нейротрофических нейропептидов и свободных аминокислот. Церебролизин имитирует действие эндогенных нейротрофических факторов и оказывает нейропротекторные и нейрорепаративные эффекты *in vitro* [6–8], защищает цитоскелет от деградации, уменьшает образование отеков, улучшает нейрогенез и снижает смертность в гипоксических и ишемических моделях на животных. В метаанализе клинических исследований

цитопротекции после инсульта Церебролизин продемонстрировал положительные результаты [12]. Также в клинических исследованиях получены положительные эффекты Церебролизина в плане клинического исхода и биоэлектрической активности головного мозга, когнитивных функций и функционального восстановления в период реабилитации у пациентов с ЧМТ, а также отмечено сокращение периода госпитализации и улучшение долгосрочных результатов у пациентов, получавших Церебролизин [2, 16–21].

Тем не менее влияние Церебролизина на клинический исход ЧМТ в зависимости от ее степени тяжести до недавнего времени не было исследовано. Однако в начале 2015 года в журнале «CNS & Neurological Disorders — Drug Targets» были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового когортного исследования эффектов терапии Церебролизин в отношении клинических исходов ЧМТ в зависимости от ее степени тяжести (D.F. Muresanu и соавт.). Авторы исследования предположили, что нейропептидный препарат Церебролизин, назначенный в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения ЧМТ, будет хорошо переноситься и способствовать краткосрочному восстановлению независимо от степени тяжести ЧМТ.

## Описание исследования

В данное ретроспективное исследование были включены 7769 взрослых пациентов с ЧМТ. Всем пациентам назначалось лечение в соответствии со стандартными рекомендациями оказания медико-хирургической помощи при ЧМТ [22–24]. В течение первых 48 часов после ЧМТ 1618 пациентам из общего числа участников исследования был назначен Церебролизин® (производитель EVER Neuro Pharma, Австрия) в качестве адьювантной терапии. Критериями ретроспективного отбора и включения были: возраст старше 18 лет; легкая, средняя и тяжелая степень закрытой ЧМТ в соответствии со шкалой комы Глазго (ШКГ); назначение Церебролизина в течение 48 часов с момента ЧМТ; выписка или диспансерное наблюдение на 10-й день и диспансерное наблюдение на 30-й день. Критерии исключения: угрожающие жизни множественные травмы; наличие других сопутствующих тяжелых состояний, эпилепсии, инсульта; беременность, период лактации; сопутствующая терапия препаратами, обладающими нейропротекторным или ноотропным эффектом (например, цитиколин, амантадин, мемантин, эритропоэтин, пирацетам, прамирацетам, пиритинол и меклосульфат); терапия вазоактивными препаратами (нафтидрофурил, циннаризин, флунаризин, нимодипин, ницерголин, пентоксифиллин, дигидроэрготоксин, винпоцетин, винкамин и гинкго билоба) или психотропными средствами (антидепрессанты, нейролептики, седативные, снотворные и стимуляторы ЦНС).

Пациентов, которым был назначен Церебролизин, распределили на две группы в зависимости от различных схем терапии (1142 пациента получали Церебролизин в дозе 20 мл/сут в/в, 476 пациентов — 30 мл/сут в/в), каждая из которых сравнивалась с контрольной группой. Продолжительность терапии Церебролизин колебалась от 1 до 30 дней; средний срок терапии составлял 10 дней.

Авторы изучали эффективность дополнительной терапии Церебролизин по сравнению с применением только стандартной схемы лечения в отношении клинического исхода в подгруппах пациентов с ЧМТ легкой, средней и тяжелой степени спустя 10 и 30 дней после ЧМТ, а также оценивали безопасность терапии Церебролизин у этих пациентов.

Средний возраст пациентов, получавших Церебролизин, составлял  $49,4 \pm 19,0$  (диапазон от 18 до 95) года, что было выше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов контрольной группы ( $46,0 \pm 19,4$ , диапазон от 18 до 96 лет). Доля мужчин в контрольной группе и в группах, получавших Церебролизин, составила 68,8 и 73 % соответственно. Различия по этиологии ЧМТ отображены в табл. 1. Клинические неврологические симптомы, а также результаты КТ головного мозга при поступлении приведены в табл. 2 и 3 соответственно.

Тяжесть повреждения головного мозга оценивалась в баллах по шкале комы Глазго (ШКГ). Средняя оценка в баллах по ШКГ при поступлении была значительно ниже ( $p < 0,001$ ) в группе, получавшей Церебролизин ( $10,9 \pm 3,8$ ), чем в контрольной группе ( $13,2 \pm 3,3$ ). В группе применения Церебролизина у 745 пациентов (46,0 %) была ЧМТ легкой степени тяжести, у 406 пациентов (25,1 %) — ЧМТ средней степени тяжести и у 467 пациентов (28,9 %) — ЧМТ тяжелой степени. В контрольной группе количество пациентов с ЧМТ легкой, средней и тяжелой степени соответственно составляло 4 787 (77,8 %), 604 (9,8 %) и 760 (12,4 %). Это распределение отражало более выраженную клиническую тяжесть ЧМТ ( $p < 0,001$ ) у пациентов, получавших Церебролизин, по сравнению с контрольной группой. Хирургическое лечение проводилось у 437 пациентов (27,0 %) из группы применения Церебролизина по сравнению с 1526 пациентами (24,8 %) в контрольной группе (различие не было статистически значимым). Доля пациентов со средней или тяжелой степенью ЧМТ была выше в терапевтической группе Церебролизина, чем в контрольной группе; таким образом, анализ эффективности проводили отдельно для подгрупп пациентов с ЧМТ легкой, средней и тяжелой степени.

## Результаты

### Эффективность терапии Церебролизин у пациентов с ЧМТ легкой степени тяжести

Подгруппа пациентов с ЧМТ легкой степени тяжести включала 4 787 пациентов, получавших стандартное лечение, и 745 пациентов, получавших дополнительную терапию Церебролизин (615 пациентов получали

Церебролизин в дозе 20 мл/сут, 130 пациентов — в дозе 30 мл/сут). На 10-й день после ЧМТ оценка в баллах по ШИГ была значительно выше (лучший результат) в обеих терапевтических подгруппах, получавших Церебролизин (4,80 ± 0,47 балла в подгруппе, получавшей Церебролизин в дозе 20 мл/сут, и 4,86 ± 0,43 балла в подгруппе, получавшей Церебролизин в дозе 30 мл/сут), чем в контрольной группе (4,62 ± 0,56 балла,  $p < 0,001$ ). Между средними оценками по ШИГ на 10-й день после ЧМТ в терапевтических подгруппах, получавших Церебролизин в дозах 20 мл/сут и 30 мл/сут, никаких статистически значимых различий не наблюдалось. На 30-й день после ЧМТ средние оценки в баллах по ШИГ

в группе, получавшей Церебролизин, существенно не отличались (4,93 ± 0,37 балла для подгруппы, получавшей Церебролизин в дозе 20 мл/сут, и 4,90 ± 0,41 балла для подгруппы, получавшей Церебролизин в дозе 30 мл/сут) от соответствующей оценки в контрольной группе (4,93 ± 0,36 балла). Подобно результатам по ШИГ средние оценки в баллах по МШСИР на 10-й день после ЧМТ были значительно ниже (лучший результат) в обеих подгруппах пациентов, получавших Церебролизин (0,68 ± 0,93 балла для подгруппы, получавшей Церебролизин в дозе 20 мл/сут, и 0,54 ± 1,00 балла для подгруппы, получавшей Церебролизин в дозе 30 мл/сут), чем в контрольной группе (0,95 ± 1,10 балла,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 1. Демографические и этиологические характеристики групп пациентов с ЧМТ**

Характеристика		Контрольная группа	Группа применения Церебролизина	Статистическая значимость (t-тест; хи-квадрат)
		Среднее значение ± СО	Среднее значение ± СО	
Возраст (лет)		46,0 ± 19,4	49,4 ± 19,0	$p < 0,001$
		N (%)	N (%)	
Пол (муж/жен)		4,233/1,918 (68,8/32,2)	1,182/436 (73,0/27,0)	$\chi^2: 10,88; df: 1; p < 0,01$
Этиология ЧМТ	Дорожно-транспортные происшествия	3,062 (49,8)	664 (41,0)	$\chi^2: 124,23; df: 6; p < 0,001$
	Другие ДТП	110 (1,8)	83 (5,1)	
	Падение с уровня земли	1,131 (18,4)	345 (21,3)	
	Падение с высоты	641 (10,4)	195 (12,1)	
	Оперативное вмешательство	1,107 (18,0)	270 (16,7)	
	Потеря сознания	31 (0,5)	30 (1,9)	
Неопределенные состояния		69 (1,1)	31 (1,9)	
Общее количество случаев		6,151 (100)	1,618 (100)	

**Таблица 2. Клинические неврологические симптомы и признаки в каждой группе исследования при поступлении**

Симптом, признак	Контрольная группа N (%)	Группа применения Церебролизина N (%)	Статистическая значимость (хи-квадрат)
Кома	760 (12,35)	467 (28,86)	$\chi^2: 262,47; df: 1; p < 0,001$
Внутричерепная гипертензия	1,213 (21,34)	622 (38,44)	$\chi^2: 248,90; df: 1; p < 0,001$
Гемипарез	470 (7,64)	311 (19,22)	$\chi^2: 189,99; df: 1; p < 0,001$
Головная боль	3,642 (59,20)	567 (35,04)	$\chi^2: 301,37; df: 1; p < 0,001$
Нарушение памяти	295 (4,79)	135 (8,34)	$\chi^2: 13,12; df: 1; p < 0,001$
Спутанность сознания	440 (7,15)	75 (4,63)	$\chi^2: 30,84; df: 1; p < 0,001$
Сонливость	249 (4,08)	67 (4,14)	$\chi^2: 0,03; df: 1; n/c$
Ажитация	155 (2,51)	45 (2,78)	$\chi^2: 0,35; df: 1; n/c$
Афазия	192 (3,12)	35 (2,16)	$\chi^2: 4,15; df: 1; p < 0,05$
Сенсорные расстройства	77 (1,25)	29 (1,79)	$\chi^2: 2,78; df: 1; n/c$

**Примечания:** н/с — различия несущественные; различия между группами по распределению указанных параметров были проанализированы с помощью критерия хи-квадрат; проценты относятся к каждой конкретной группе пациентов.

Таблица 3. Результаты КТ головного мозга в каждой исследуемой группе при поступлении

Результаты КТ	Контрольная группа N (%)	Группа применения Церебролизина N (%)	Статистическая значимость (хи-квадрат)
Нормальная	2,882 (46,85)	393 (24,28)	$\chi^2$ : 267,49; df: 1; $p < 0,001$
Ушибы	1,333 (21,67)	699 (43,20)	$\chi^2$ : 307,45; df: 1; $p < 0,001$
Разрывы	222 (3,60)	171 (10,56)	$\chi^2$ : 129,19; df: 1; $p < 0,001$
Экстрадуральные гематомы	330 (5,36)	151 (9,33)	$\chi^2$ : 34,72; df: 1; $p < 0,001$
Субдуральные гематомы	887 (14,42)	288 (17,79)	$\chi^2$ : 11,40; df: 1; $p < 0,01$
Субарахноидальные кровоизлияния	397 (6,45)	109 (6,73)	$\chi^2$ : 0,17; df: 1; н/с
Отек головного мозга	528 (8,58)	170 (10,50)	$\chi^2$ : 5,79; df: 1; $p < 0,05$
Переломы костей черепа	1,361 (22,12)	449 (27,75)	$\chi^2$ : 22,67; df: 1; $p < 0,001$
Интрапаренхимальные гематомы	25 (0,40)	16 (0,98)	$\chi^2$ : 8,28; df: 1; $p < 0,01$

**Примечания:** КТ — компьютерная томография; н/с — различия незначительные; различия между группами по распределению указанных параметров были проанализированы с помощью критерия хи-квадрат; проценты относятся к каждой конкретной группе пациентов.

На 30-й день после ЧМТ средние оценки в баллах по МШСИР существенно не отличались как между подгруппами пациентов, получавших Церебролизин ( $0,26 \pm 0,70$  балла для подгруппы, получавшей Церебролизин в дозе 20 мл/сут, и  $0,26 \pm 0,83$  балла для подгруппы, получавшей Церебролизин в дозе 30 мл/сут), так и в контрольной группе пациентов ( $0,25 \pm 0,72$  балла). Продолжительность терапии Церебролизин незначительно, но достоверно коррелировала с оценками по ШИГ (коэффициент корреляции Пирсона составлял  $0,096$ ,  $p < 0,001$ ) и с оценками по МШСИР (коэффициент корреляции Пирсона составлял  $-0,065$ ,  $p < 0,001$ ) на 10-й день, но не на 30-й день после ЧМТ.

Средние оценки в баллах по ШКГ при поступлении сравнивались с целью оценки различий тяжести исходного клинического состояния между терапевтическими группами. Пациенты с ЧМТ легкой степени, получавшие Церебролизин в дозе 20 мл/сут и 30 мл/сут, имели значительно более низкие средние оценки в баллах по ШКГ ( $14,20 \pm 0,77$  балла и  $14,36 \pm 0,78$  балла соответственно), чем пациенты из контрольной группы при поступлении ( $14,73 \pm 0,55$ ,  $p < 0,001$ ).

#### Эффективность терапии Церебролизин у пациентов с ЧМТ средней степени тяжести

Подгруппа пациентов с ЧМТ средней степени тяжести включала 604 пациента, получавших стандартное лечение, и 406 пациентов, получавших дополнительную терапию Церебролизин (314 пациентов получали Церебролизин в дозе 20 мл/сут и 92 пациента — в дозе 30 мл/сут). На 10-й день средние результаты в баллах по ШИГ были значительно выше в обеих подгруппах пациентов, получавших Церебролизин ( $4,12 \pm 0,99$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут, и  $4,40 \pm 0,81$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут), чем в контрольной группе ( $3,77 \pm 0,98$  балла,  $p < 0,001$ ). Средние

результаты в баллах по ШИГ к этому времени также были значительно выше в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут, чем в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии дозозависимого эффекта. Статистически значимые различия терапии подтвердились на 30-й день после ЧМТ: средний балл по ШИГ в терапевтической группе, получавшей Церебролизин ( $4,58 \pm 1,01$  балла для подгруппы пациентов, получавшей Церебролизин в дозе 20 мл/сут, и  $4,76 \pm 0,78$  балла для подгруппы пациентов, получавшей Церебролизин в дозе 30 мл/сут), был выше, чем в контрольной группе ( $4,23 \pm 1,13$  балла). Аналогично результатам по ШИГ на 10-й день после ЧМТ средние результаты в баллах по МШСИР были значительно ниже как в подгруппе, получавшей Церебролизин в дозе 20 мл/сут, так и в подгруппе, получавшей Церебролизин в дозе 30 мл/сут ( $2,01 \pm 1,49$  балла и  $1,79 \pm 1,21$  балла соответственно), чем в контрольной группе ( $2,61 \pm 1,45$  балла,  $p < 0,001$ ). На 30-й день после ЧМТ средние результаты в баллах по МШСИР были также значительно ниже в терапевтической группе, получавшей Церебролизин ( $0,99 \pm 1,65$  балла в подгруппе, получавшей Церебролизин в дозе 20 мл/сут, и  $0,70 \pm 1,25$  балла в подгруппе, получавшей Церебролизин в дозе 30 мл/сут), чем в контрольной группе ( $1,79 \pm 1,74$  балла,  $p < 0,001$ ). Тем не менее различие в баллах между подгруппами, получавшими Церебролизин в дозах 30 мл/сут и 20 мл/сут, на 10-й и 30-й день не было статистически значимым. Продолжительность терапии Церебролизин коррелировала с оценками по ШИГ и МШСИР на 10-й день (коэффициенты корреляции Пирсона составляли  $0,202$  и  $-0,203$  соответственно,  $p < 0,001$  для обоих показателей) и на 30-й день (коэффициенты корреляции Пирсона составляли  $0,199$  и  $-0,247$  соответственно,  $p < 0,001$  для обоих показателей) в подгруппе пациентов после ЧМТ средней степени тяжести.

Как и в случае с подгруппой пациентов с ЧМТ легкой степени тяжести, средние оценки в баллах по ШКГ при поступлении сравнивались с целью оценки различий тяжести исходного клинического состояния между терапевтическими группами пациентов с ЧМТ средней степени тяжести. Между средними оценками в баллах по ШКГ при поступлении не наблюдалось никаких статистически значимых различий между группами ( $10,98 \pm 1,06$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут;  $10,58 \pm 1,14$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут, и  $10,87 \pm 1,14$  балла в контрольной группе).

### **Эффективность терапии Церебролизином у пациентов с ЧМТ тяжелой степени**

Подгруппа пациентов с ЧМТ тяжелой степени включала 760 пациентов, получавших стандартную терапию, и 467 пациентов, получавших дополнительно Церебролизин (213 пациентов получали Церебролизин в дозе 20 мл/сут, 254 пациента — в дозе 30 мл/сут).

Средние оценки в баллах по ШИГ на 10-й день после ЧМТ были значительно выше как в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут ( $2,85 \pm 1,25$  балла,  $p < 0,01$ ), так и в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут ( $3,27 \pm 1,14$  балла,  $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе ( $2,53 \pm 1,32$  балла). Средние оценки в баллах по ШИГ на этот момент также были значительно выше в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут, чем в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о наличии дозозависимого эффекта. Статистически значимые различия терапии сохранялись и на 30-й день после ЧМТ: средние оценки в баллах по ШИГ были выше в группе пациентов, получавших Церебролизин ( $3,16 \pm 1,65$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут,  $p < 0,01$ , и  $3,51 \pm 1,50$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут,  $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе ( $2,78 \pm 1,60$  балла). Соответственно результатам по ШИГ средние оценки в баллах по МШСИР на 10-й день после ЧМТ были значительно ниже как в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут ( $3,96 \pm 1,60$  балла,  $p < 0,01$ ), так и в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут ( $3,59 \pm 1,45$  балла,  $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе ( $4,34 \pm 1,64$  балла). Средние оценки в баллах по МШСИР на 30-й день после ЧМТ оставались значительно ниже в группах, получавших Церебролизин ( $3,38 \pm 2,15$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут,  $p < 0,05$ , и  $2,95 \pm 1,98$  балла в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой ( $3,81 \pm 2,10$  балла). На 10-й день после ЧМТ средние оценки в баллах по МШСИР в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут, были также значительно ниже, чем в под-

группе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут ( $p < 0,05$ ). Было установлено, что продолжительность терапии Церебролизином в значительной степени коррелирует с оценками по ШИГ и МШСИР на 10-й день (коэффициенты корреляции Пирсона составляли  $0,231$  и  $-0,184$  соответственно,  $p < 0,001$  для обоих показателей) и на 30-й день (коэффициенты корреляции Пирсона составляли  $0,222$  и  $-0,188$  соответственно,  $p < 0,001$  для обоих показателей) после ЧМТ.

Средние оценки в баллах по ШКГ при поступлении были значительно выше ( $p < 0,05$ ) в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 30 мл/сут ( $5,98 \pm 1,61$  балла), чем в подгруппе пациентов, получавших Церебролизин в дозе 20 мл/сут ( $5,45 \pm 1,68$  балла), или в контрольной группе ( $5,38 \pm 1,71$  балла).

### **Обсуждение и выводы**

Результаты данного ретроспективного исследования показывают преимущества применения Церебролизина в дозах 20 и 30 мг/сут в дополнение к стандартной схеме лечения в отношении клинического исхода у пациентов с ЧМТ по оценкам на 10-й и 30-й день после ЧМТ. Улучшение оценок в баллах по ШИГ и МШСИР при лечении Церебролизином было статистически значимым в подгруппе пациентов с ЧМТ легкой степени тяжести только на 10-й день, а также в подгруппах пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени как на 10-й, так и на 30-й день после ЧМТ. Кроме того, безопасность и переносимость Церебролизина в вышеуказанных дозах у пациентов с ЧМТ была очень хорошей. Особенно важно отметить, что не отмечалось никаких конкретных проявлений непереносимости Церебролизина, таких как аллергические или анафилактические реакции.

Авторы подчеркивают, что ни в одном из ранее проведенных исследований не сравнивались эффекты различных доз Церебролизина в отношении клинических исходов ЧМТ. Таким образом, для подтверждения полученных результатов изучения эффектов различных доз и определения наиболее эффективной дозы и продолжительности терапии необходимо провести дальнейшие контролируемые клинические исследования.

Результаты настоящего исследования показали наличие дозозависимых эффектов Церебролизина на критерии эффективности на 10-й день после ЧМТ, особенно у пациентов с ЧМТ тяжелой степени. Они, вероятно, указывают на то, что более высокие дозы Церебролизина могут способствовать более быстрому восстановлению клинического состояния пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени, по крайней мере в диапазоне 20–30 мл. Кроме того, было установлено, что более длительная терапия Церебролизином связана с лучшими оценками результатов у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени как на 10-й, так и на 30-й день после ЧМТ, что также показывает наличие дозозависимого эффекта Церебролизина в плане восстановления после ЧМТ. Хотя в настоящем исследовании конкретные молекулярные механизмы, лежащие в основе позитивных эффектов Церебролизина на клинические исходы ЧМТ,

не исследовались, по результатам экспериментальных и клинических исследований Церебролизин может улучшать восстановление после ЧМТ в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Это осуществляется благодаря влиянию препарата на несколько процессов вторичного повреждения головного мозга, лежащих в основе патологии ЧМТ [2, 25]: эксайтотоксичность, связанную с избыточным выделением глутамата и активацией кальпаина; окислительный стресс, индуцированный повышенной продукцией активных форм кислорода; устойчивое нейровоспаление с активацией микроглии и повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-1-бета; апоптоз и задержку нейронального повреждения с задействованием активации каспазы; снижение эндогенной нейротрофической активности, связанное с пониженной экспрессией нейротрофического фактора головного мозга и низкими уровнями циркулирующего инсулиноподобного фактора роста; нарушения формирования структуры и/или аномальное накопление бета-амилоида, тау- и нейрофиламентных протеинов и снижение нейропластичности.

Эффекты лечения Церебролизином в плане ранних улучшений после ЧМТ можно объяснить его нейропротективным действием на различные звенья патогенеза. Плейотропное действие Церебролизина может быть особенно важным во время экстренной нейропротекции, действующей подобно трофическим факторам с целью модуляции различных патологических механизмов (т.е. эксайтотоксичности, воспаления, апоптоза, окислительного повреждения и т.д.). Церебролизин может защитить нейроны от окислительного и эксайтотоксичного повреждения, происходящего после ЧМТ, по крайней мере частично, путем модуляции воспаления и синаптической передачи [26, 27] и уменьшения перекисного окисления липидов, деградации белков цитоскелета и активации кальпаина [6, 9, 28, 29]. Антиоксидантная активность Церебролизина подтверждается выводами о том, что его назначение понижало уровни продуктов перекисного окисления липидов в головном мозге у мышей [28] и значительно понижало уровни малонового диальдегида (активные формы кислорода, образующиеся в процессе перекисного окисления липидов, и биомаркеры окислительного стресса) в крови у пациентов с ЧМТ тяжелой степени в острой стадии [30]. В экспериментальных условиях было показано, что Церебролизин ингибирует активность кальций-зависимых протеаз  $\mu$ -кальпаина и  $m$ -кальпаина [6], сверхактивация которых может способствовать разрушению цитоскелета и нейронов после ЧМТ; может защищать нейроны от эксайтотоксичной гибели клеток, индуцированной глутаматом [31, 32]; чрезмерное высвобождение возбуждающей аминокислоты при ЧМТ, вероятно, играет центральную роль в каскаде ответных реакций, ведущих к вторичному повреждению головного мозга [2, 33].

Хотя механизм, с помощью которого Церебролизин может противодействовать вызванному глутаматом по-

вреждению нейронов при ЧМТ, неизвестен, недавние данные о том, что Церебролизин улучшает когнитивную функцию и повышает уровни глутамата в гиппокампе у крыс, страдающих диабетом, индуцированным стрептозотоцином, предполагают наличие модулирующего, а не ингибирующего действия Церебролизина на передачу глутамата. Косвенный механизм, через который Церебролизин может также способствовать сокращению эксайтотоксического повреждения при ЧМТ, осуществляется посредством его модулирующего воздействия на нейровоспаление. Повышение воспалительных медиаторов, таких как ФНО- $\alpha$ , может привести к цитотоксичности и апоптотическому повреждению после ЧМТ посредством изменения экспрессии ионотропных глутаматных рецепторов аминокислоты-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты, а также активации каспазозависимого апоптоза [2, 34]. Церебролизин может противодействовать этим механизмам травмы, вызывая снижение повышенных уровней ФНО- $\alpha$  у пациентов с ЧМТ, подобных тем, которые продемонстрированы у крыс, страдавших диабетом, и у пациентов с болезнью Альцгеймера [33, 35].

Кроме того, Церебролизин проявляет нейротрофические эффекты благодаря имитации активности эндогенных нейротрофических факторов [2, 7, 8]. Данный препарат поддерживает выживание нейронов, стимулирует клеточную дифференцировку нейронов, их рост и спраунтинг, а также способствует образованию синаптических контактов в клеточных культурах и в моделях на животных [2, 7–11, 13–15]. Кроме того, Церебролизин повышает нейрогенез при различных экспериментальных состояниях, в том числе при закрытой черепно-мозговой травме [11, 13, 36, 37], что свидетельствует о том, что Церебролизин стимулирует регенеративный потенциал головного мозга после травмы. Это наблюдение является важным, поскольку регуляция нейрогенеза после ЧМТ и ишемического инсульта происходит эндогенно и играет важную роль в восстановлении неврологических функций [38]. Таким образом, ранняя и постоянная терапия Церебролизином при ЧМТ может обеспечить клинические преимущества путем ограничения гибели клеток во время острой фазы и стимулирования нейропластичности и нейрогенеза в поздней фазе регенерации.

По результатам данного крупного ретроспективного исследования Церебролизин является эффективным в плане улучшения клинических результатов и восстановления функционального состояния после черепно-мозговой травмы.

Средние значения в группах были сопоставлены с помощью *t*-теста, а различия между группами по распределению указанных параметров были проанализированы с помощью критерия хи-квадрат.

*Список литературы  
находится в редакции*

*Подготовила Н. КУПРИНЕНКО,*

*«Международный неврологический журнал» ■*

### ВПЛИВ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ НА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇЇ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

**Резюме.** В оглядовій статті наведені дані багатоцентрового ретроспективного дослідження ефективності та безпеки додаткової терапії Церебралізином в дозах 20 мл/добу або 30 мл/добу в пацієнтів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) залежно від її ступеня тяжкості. У порівнянні з контрольною групою пацієнтів, яким призначалася тільки стандартна терапія, у пацієнтів, які отримували Церебралізін, зафіксовано поліпшення показників клінічних результатів через 10 днів у випадках ЧМТ легкого ступеня тяжкості і через 10 і 30 днів у випадках ЧМТ середнього та тяжкого ступеня. Дозозалежний ефект Церебралізину на відновлення після ЧМТ підтверджувався дозозалежними відмінностями і статистично значущими кореляціями в тривалості терапії, що спостерігалися в оцінках результатів. Безпека і переносимість Церебралізину в пацієнтів із ЧМТ була дуже доброю. Таким чином, рання терапія Церебралізином є безпечною і сприяє поліпшенню результатів ЧМТ.

**Ключові слова:** Церебралізін, нейропротекція, клінічний результат, черепно-мозкова травма.

### EFFECTS OF CEREBROLYSIN ON CLINICAL OUTCOMES OF TRAUMATIC BRAIN INJURY DEPENDING ON ITS SEVERITY

**Summary.** This review article provides data of multicenter retrospective study on the efficacy and safety of the add-on therapy with Cerebrolysin at a dose of 20 or 30 ml/day in patients with traumatic brain injury (TBI) depending on its severity. Compared with the control group of patients, who received standard therapy alone, patients treated with Cerebrolysin showed improvement in clinical outcomes after 10 days in cases of mild TBI and after 10 and 30 days in moderate and severe TBI. Dose-dependent effect of Cerebrolysin on the recovery from TBI has been confirmed by dose-dependent differences and statistically significant correlations in the duration of therapy observed when evaluating the results. Safety and tolerability of Cerebrolysin in TBI patients was very good. Therefore, early treatment with Cerebrolysin is safe and improves outcomes of TBI.

**Key words:** Cerebrolysin, neuroprotection, clinical outcome, traumatic brain injury.