

Церебролизин: спектр активности и данные исследований (часть 2)

Букреева Н.Д., Ракитянская Е. А.
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Резюме. Как показывают результаты анализа экспериментальных и клинических исследований, применение церебролизина является эффективной и безопасной терапией при многих неврологических расстройствах, начиная от инсульта и заканчивая болезнью Альцгеймера. Первичный эффект препарата связан с влиянием церебролизина на определенные зоны гиппокампа и их функцию. Препарат обладает уникальным органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, способен к метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности, установленным в многочисленных экспериментальных исследованиях. Клиническая эффективность препарата подтверждена в ходе клинических испытаний, проводившихся с учетом требований GCP.

Ключевые слова: Церебролизин — Лекарственная терапия — Психиатрия — Неврология — Фармакология — Нейропротектор — Метаболическая регуляция — Функциональная нейромодуляция

Cerebrolysin: spectrum of activity and research data. Part 2

Bukreeva N.D., Rakityanskaya E.A.

Summary. The results of analysis of experimental and clinical studies have shown that Cerebrolysin application is safe and effective therapy for many neurological disorders ranging from stroke and ending Alzheimer's disease. The primary effect of the medicine is associated with the influence of Cerebrolysin on certain areas of the hippocampus and their function. The medicine has a unique organ-multimodal action on the brain, it is capable of metabolic regulation, neuroprotection, functional neuromodulation and neurotrophic activity, detected in numerous experimental studies. The clinical efficacy of the medicine is confirmed by clinical trials performed based on GCP requirements.

Key words: Cerebrolysin — Medical therapy — Psychiatry — Neurology — Pharmacology — Neuroprotective — Metabolic regulation — Functional Neuromodulation — Neurotrophic Activity

Клинические исследования действия церебролизина при различных заболеваниях

*Хроническая ишемия мозга
[дисциркуляторная энцефалопатия,
транзиторные ишемические атаки]*

В 1990 г. Ischenko и Ostrovskaia [21] сравнили воздействие церебролизина и различных препаратов, влияющих на вязкость крови, у 128 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Они установили, что церебролизин незначительно влияет на вязкость крови. В Австрии Kofler et al. [22] с помощью электроэнцефалографического метода изучали активность головного мозга у 41 больного пожилого возраста с умеренным «органическим мозговым синдромом». Было показано, что после 10 инфузий церебролизина в сочетании с мультивитаминными препаратами амплитуда ЭЭГ увеличилась по сравнению с группой сравнения, пациенты которой получали только мультивитамины. Авторы также изучали влияние применения десятидневного курса церебролизина на психометрические показатели 27 пациентов с органическим поражением мозга по сравнению с 14 больными, которые не получали этот препарат. Результаты показа-

ли достоверное улучшение в группе церебролизина. В 1991 г. Vereschagin et al. [42] пролечили 30 пациентов с мультиинфарктной деменцией церебролизином и сравнили результаты с 30 больными, получавшими плацебо. Церебролизин улучшал память, абстрактное мышление и время реакции пациентов, оцениваемых по тестам, что также подтверждалось изменениями на ЭЭГ. Pruszewicz et al. [31] назначали церебролизин при тяжелой степени потери слуха центрального генеза, улучшение наблюдалось в 36 % случаев терапии. В 1996 г. Iakno et al. [20] применяли церебролизин у 20 больных сосудистой деменцией. Наибольшее улучшение наблюдалось у пациентов с минимальным когнитивным дефицитом, что подтверждалось результатами ЭЭГ. В 2004 г. Gafurov, Alikulova курировали две группы больных с ишемическим инсультом полушарий мозга и сообщили, что церебролизин улучшил состояние пациентов обеих групп [12].

Проводились исследования динамики когнитивных функций при использовании церебролизина у пациентов с ХИМ [56]. Проведение курса церебролизина привело к достоверному увеличению количества воспроизведенных слов до 7-8, что соответствовало средним показателям нормы, повышению устойчивости внимания, что прояв-

лялось в виде равномерного запоминания слов на разных этапах теста.

Применение церебролизина привело к достоверному уменьшению количества ошибок как в первой, так и во второй половине теста на внимание, при этом их суммарное количество не превышало 2. Терапия церебролизином приводит к снижению истощаемости психических процессов, активизирует процессы синтезирования и обобщения, улучшает показатели мышления.

У пациентов с ХИМ до применения церебролизина обнаружилось выраженное снижение показателей когерентности в альфа- и тета-диапазоне, интеграция в дельта-диапазоне сохранялась в пределах нормальных значений.

Применение церебролизина привело к увеличению абсолютных показателей когерентности в альфа- и тета-диапазоне в средних внутриполушарных и межполушарных парах, что свидетельствует о нарастании уровня внутриполушарных и межполушарных интегративных процессов, и клинически соответствовало улучшению памяти и скорости мышления, увеличению способности к абстрагированию. Другим вариантом динамических изменений являлось снижение уровня интеграции в дельта диапазоне (до 0,2-0,5) при сохранении относительно сниженных (0,2-0,3) показателей интеграции в альфа- и тета-диапазоне, что сочеталось с положительной динамикой при проведении психометрического тестирования. В результате проведенного исследования обнаружена прямая зависимость между динамикой психометрических тестов и направленностью изменений уровня когерентности на ЭЭГ. Максимальное улучшение со стороны когнитивных функций соответствовало наибольшей выраженности положительных сдвигов по результатам когерентного анализа ЭЭГ.

Также было показано, что церебролизин в суточных дозах 5 и 10 мл в течение 10 дней достоверно улучшает когнитивные функции и снижает выраженность астенического синдрома и депрессии у больных с ДЭ (дисциркуляторной энцефалопатией) [57]. После окончания курса лечения сохранялся длительный следовой эффект, продолжающийся до 3-4 мес. Клинические эффекты церебролизина подтверждались выявленным значительным снижением темпа прогрессирования ДЭ (дисциркуляторной энцефалопатии), а также статистически достоверным уменьшением риска развития ТИА (транзиторных ишемических атак) и инсультов. Терапия церебролизином характеризуется малым процентом развития побочных эффектов, хорошо переносится, в том числе, и пациентами старших возрастных групп.

Болезнь Альцгеймера (БА)

Данные о клинической эффективности церебролизина при БА были изучены в рандомизированных двойных слепых/открытых плацебо-контролируемых исследованиях и разных по дизайну сравнительных исследованиях с донепези-

лом, ривастигином [44]. Проведенные исследования показали, что терапевтический эффект препарата сохраняется на протяжении от 2 до 6 мес после завершения терапии. Критерии включения и исключения были сопоставимы в различных исследованиях. Пациентов включали в исследование в том случае, если у них была заподозрена БА на основании критериев NINCDS-ADRDA, реже — на основании критериев справочника по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV или более ранние версии). Обычно больные набирали менее 5 баллов по модифицированной шкале ишемии Хачински, около 12–24 баллов — по шкале MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) и были в возрасте 50 лет и старше.

Важно, что во всех исследованиях использовались сходные критерии исключения, позволявшие отобрать только тех больных, у которых деменция была вызвана именно БА. Результаты проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований церебролизина, в которых оценивали вышеупомянутые первичные конечные точки, свидетельствуют о сопоставимом, статистически достоверном улучшении общих оценок по шкалам CIBIC-plus или CGIS/C у пациентов с легким и умеренным течением БА и у пациентов с большой степенью когнитивных нарушений в исходных условиях. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Bauer и соавт. [6], изучалось применение церебролизина у 53 пациентов с БА. Испытуемая группа (n=34) получала церебролизин в дозе 30 мл на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно 1 раз/сут 5 дней в нед в течение 4 нед. Контрольная группа получала плацебо. В качестве первичных переменных для статистического анализа использовались шкала ADAS-cog и шкала CGIS/C. В качестве вторичных переменных использовались шкала MMSE, шкала оценки старческой депрессии (GDS), индекс Катца (ADL), шкала Лоутона (IADL). После 4 нед лечения испытуемая группа демонстрировала значительные улучшения по шкалам ADAS-cog, CGIS/C и MMSE по сравнению с контролем. Среди испытуемой группы 82 %, 62 % и 44 % пациентов показали улучшения по ADAS-cog, CGIS/C и MMSE ретроспективно в сравнении с 31,6 %, 22 % и 17 % пациентов в контрольной группе. Исследование показало, что церебролизин — безопасный лекарственный препарат, улучшающий умственные способности и общее функционирование у пациентов с легкими или среднетяжелыми проявлениями БА.

В 2005 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного группой российских ученых [13]. С.Н. Гаврилова и соавт. Изучили наличие возможной связи между генотипом ApoE4 у больных с легкой и умеренной стадией БА и эффективностью нейротрофической терапии (на модели церебролизина) и холинергической терапии (на модели ривастигмина). Исследование проводилось в параллельных группах больных, сформированных по методу парного контроля, на 60 боль-

ных — по 30 в каждой группе. Больные 1-й группы получили 2 стандартных курса терапии церебролизином, каждый из которых состоял из 20 внутривенных капельных инфузий по 30,0 мл церебролизина и 100 мл физиологического раствора с перерывом в 8 нед. Больные 2-й группы получали ривастигмин в индивидуально переносимых максимальных суточных дозах. Общая продолжительность терапии в обеих группах составила 16 нед. Исследование начиналось с периода скрининга продолжительностью 4 нед. Через 8 нед после окончания курса терапии у больных обеих групп проводилась оценка эффективности 4-месячного курса терапии церебролизином и ривастигмином в равнозначных по численности и сопоставимых по клиническим параметрам группах больных с легкой и умеренной стадией БА, которая показала, что оба вида лечения сразу по завершении дают достоверный клинический эффект как в отношении когнитивного функционирования (шкалы MMSE и ADAS-cog), так и по оценке функциональной активности (шкала IADL). При отсроченной (катамнестической) оценке состояния больных через 8 нед после завершения лечения установлены отчетливые межгрупповые различия в снижении степени выраженности расстройств когнитивного и повседневного функционирования пациентов (соответственно, по ADAS-cog и IADL) в пользу церебролизина, причем, эти различия не зависели от тяжести деменции. Среди больных, получивших терапию церебролизином число респондеров (с улучшением оценки по ADAS-cog 4 балла и более, а также с оценкой по CGI как «умеренное и значительное улучшение») в 1,7 раза превышало число респондеров среди больных, лечившихся ривастигмином. Исследование также выявило связь между ApoE4 и терапевтическим ответом. Было обнаружено, что среди больных с ApoE4+-генотипом доля ответивших пациентов практически одинакова в группах, леченных церебролизином и ривастигмином. Среди пациентов с ApoE4--генотипом доля ответивших в группе больных, леченных церебролизином, в 3 раза превышала долю ответивших среди больных, леченных ривастигмином. Следовательно, больные с ApoE4--генотипом достоверно лучше реагируют на двоянные курсы церебролизина, нежели на 4-месячную терапию ривастигмином. Отсроченные эффекты церебролизина при оценке когнитивных функций (оценка по ADAS-cog) у больных с ApoE4--генотипом в 6,5 раз превосходили таковые ривастигмина. У больных с ApoE4+-генотипом отсроченные эффекты церебролизина достоверно не отличались от эффектов ривастигмина. У больных с ApoE4--генотипом отсроченные терапевтические эффекты при лечении церебролизином в 13 раз превосходили таковые у пациентов с ApoE4+-генотипом.

Исследование Alvarez et al. [2] было посвящено уточнению оптимальной дозы церебролизина. Больным с легкой и умеренной формами БА препарат вводили в дозах 10, 30 и 60 мл/день (5 дней в нед в течение 4 нед, затем 2 дня в нед

в течение 8 нед). Все группы терапии церебролизином продемонстрировали признаки улучшения после 4 недель лечения, тогда как подобный эффект не наблюдался в группе плацебо. В течение исследования пациенты в группе плацебо ухудшились приблизительно на 2 пункта по ADAS-cog, тогда как все пациенты, получавшие церебролизин, улучшили свое состояние относительно исходного. В группе терапии церебролизином 10 мл больные достигали максимального результата к 12-й неделе, к концу активного лечения. Лечебный эффект в основном сохранялся в течение 3 мес. после окончания активного лечения с улучшением почти на 2 пункта относительно исходного состояния. Полученные данные подтверждают способность церебролизина замедлять прогрессирование БА, поскольку даже после прекращения лечения состояние больных имело тенденцию к улучшению. В целом, несмотря на отсутствие существенных различий, определяемых по шкале ADAS-cog, следует подчеркнуть, что параллельно рейтингу CIBIC-plus в популяции PPP у 80% больных, получавших церебролизин, отмечена положительная реакция на лечение. На общий рейтинг также влияло улучшение способности больных к преодолению трудностей, возникающих в процессе повседневной жизни, что находило отражение в показателях шкалы инвалидности, связанной с деменцией.

Как известно, в патогенезе БА участвует нейровоспаление. Провоспалительные триггеры, включая циркулирующие цитокины, усиливают А патологию и активируют микроглиальные клетки, которые обычно накапливаются вокруг А депозитов и высвобождают нейротрофические факторы (воспалительные цитокины, активные формы кислорода), что вносит вклад в усиление нейронального повреждения. Дефицит нейротрофических факторов вносит вклад в формирование ранних нарушений в ходе этиопатогенеза БА. Было отмечено, что при БА и легких когнитивных нарушениях (ЛКН) наблюдается снижение содержания фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Подобное снижение нейротрофической сигнализации способствует дегенерации базальных нейронов переднего мозга — основного источника ацетилхолина в мозге, и предшествует задержке холинергической передачи при БА. Нейротрофические нарушения связаны также с ухудшением нейрональной пластичности, апоптозом, А- и tau-связанной патологией, утратой синапсов и когнитивными нарушениями [16].

В 1994 г. Ruther et al. [36] в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании изучали эффективность церебролизина у 120 пациентов с БА средней степени тяжести. В данном исследовании была продемонстрирована умеренная эффективность терапии церебролизином. В работе Rainer et al. [32] лечение 645 пациентов с деменцией церебролизином 30 мл на протяжении 17,8 дней способствовало улучшению состояния

у 80 % из них при оценке по шкале общего клинического впечатления. Уровень достоверности был достигнут у больных более молодого возраста и пациентов с менее тяжелым состоянием. В нескольких обзорах лечение церебролизином отмечено как потенциально эффективная терапия БА. Windisch et al. [44] в нескольких клинических исследованиях установили возможность церебролизина стимулировать процессы восстановления при хроническом повреждении мозга, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся длительно. Roshchina et al. [33] показали, что дополнительный прием церебролизина 30 мл один раз в сутки в дополнение к терапии амиридином, способствовал лучшему клиническому эффекту у 20 пациентов по сравнению с 23 больными, принимающими только амиридин. Многоцентровое двойное слепое контролируемое плацебо исследование применения церебролизина у 53 пациентов с БА (Vae et al., [5]) продемонстрировало достоверное улучшение когнитивных функций и общего состояния больных деменцией легкой и средней степени тяжести на фоне приема препарата. Основываясь на этих результатах, Molloy и Standish [27] предположили необходимость назначения церебролизина пациентам с БА. Длительное сохранение положительного эффекта терапии было показано в работе Ruther et al., где состояние 101 пациента оценивалось через 6 месяцев после завершения 4-недельной терапии церебролизином в дозе 30 мл по сравнению с приемом плацебо. Лечение церебролизином приводило к лучшим результатам по сравнению с плацебо, которые сохранялись на протяжении нескольких месяцев после окончания курса [37, 38].

Windisch [44] на основании анализа литературных данных заключил, что в трех двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях терапии церебролизином у больных с БА приводила к достоверному улучшению когнитивных функций, общему функционированию пациентов и улучшению их активности в повседневной жизни, что может рассматриваться как «терапия, модифицирующая течение заболевания».

В 2001 г. Ruether et al. [35] провели 28-недельное двойное слепое контролируемое плацебо исследование 4-недельного курса лечения церебролизином у 149 пациентов с БА. Результатом терапии явилось улучшение у 64,5 % пациентов в группе церебролизина по сравнению с 41,4 % пациентов группы плацебо по шкале GCI. Также наблюдалось отличие в 3,2 балла по шкале ADAS-cog в пользу группы приема церебролизина. Положительный эффект сохранялся на протяжении двух месяцев после окончания терапии, после чего был назначен повторный курс лечения. Оценка терапии, проведенная через два месяца после окончания второго курса лечения, подтвердила сохранение долгосрочного положительного эффекта.

Благотворное влияние церебролизина на активность пациентов в повседневной жизни при БА показана в работе Muresanu et al. [28]. Хорошая переносимость препарата и достоверное

улучшение по шкале GCI, сохранившееся через 2 месяца после окончания активной терапии, были продемонстрированы Panisset et al. [30] в рандомизированном двойном слепом исследовании применения церебролизина 30 мл 5 дней в неделю на протяжении 4 недель у 192 больных с БА.

Gavrilova et al. [13] сравнивали эффективность терапии церебролизином и холинергическим препаратом экселон у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести БА, отдельно проводилась оценка у пациентов с ApoE4- и ApoE+ генотипом. Уровень положительного ответа был в 1,7 раза выше в группе приема церебролизина по сравнению с группой терапии пациентов, принимающих экселон. Терапия церебролизином была более эффективной в подгруппе пациентов с ApoE4-генотипом, отмечена трехкратная разница по сравнению с подгруппой пациентов с ApoE4+генотипом. Целесообразность использования более высоких доз церебролизина показана в работе Roshchina et al. [33] при сравнении двух доз препарата (10 и 30 мл) на протяжении 19 месяцев, когда более высокая доза способствовала в большей степени сохранению когнитивных функций и замедлению прогрессирования болезни. Alvarez et al. [2] провели 24-недельное двойное слепое контролируемое плацебо исследование сравнения трех доз церебролизина (10, 30 и 60 мл), вводимого 5 дней в неделю на протяжении первых четырех недель терапии с последующим переводом на инфузии два раза в неделю еще 8 недель. Доза 10 мл способствовала улучшению когнитивных функций, доза 60 мл была достоверно более эффективной у больных с наличием психической симптоматики. Таким образом, имеющиеся клинические исследования церебролизина подтверждают его долговременный положительный эффект у пациентов с БА.

Церебролизин оказывает плейотропное действие на основные патогенетические события при БА [34]. Исходя из фармакологических особенностей церебролизина, возможно говорить о его терапевтическом применении при tau-связанных дементных расстройствах, таких как фронтотемпоральная деменция. Еще один аспект, касающийся потенциального применения церебролизина, вытекает из того факта, что почти все плейотропные эффекты препарата отчетливо проявлялись в гиппокампе и фронтальной коре — двух областях мозга, которые обуславливают клинические проявления БА и фронтотемпоральной деменции.

Показано, что при БА необходимо применение препаратов с плейотропным механизмом действия для достижения болезнь-модифицирующий эффекта, направленного на замедление или торможение прогрессирования болезни [33, 34]. Обладая нейротрофическим действием, Церебролизин эффективен как в виде монотерапии, так и с препаратами, одобренными в настоящее время для лечения БА. Хорошо известно, что эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы — средств первой линии для лечения легких и умеренных форм БА — снижается с течением

времени. Утрата эффективности холинергических средств может быть отчасти объяснена тем фактом, что холинергические нейроны прогрессивно деградируют при БА. С другой стороны, дефицит трофических факторов, присутствующий на ранних стадиях БА, может быть ответственен за дегенерацию холинергических нейронов.

Это подтверждается рядом научных данных:

1) зрелый NGF усиливает выживаемость холинергических нейронов путем активации их специфических TrkA-рецепторов; 2) незрелый про-NGF вызывает гибель клеток путем воздействия на рецепторный комплекс, состоящий из низкоаффинного нейротрофинового рецептора p75NTR и сортилина; 3) в головном мозге при БА наблюдается снижение содержания TrkA-рецепторов и увеличение уровня про-NGF в контексте отсутствия изменений со стороны сортилина/p75NTR. Подобный нейротрофический статус головного мозга при БА способствует апоптозу и смерти холинергических нейронов.

Применение нейротрофических средств, таких как церебролизин, способных защищать холинергические нейроны от дегенерации, может увеличивать и/или пролонгировать чувствительность этих нейронов к холинергическим средствам, улучшая клиническое состояние у пациентов с БА [29].

Безопасность и эффективность церебролизина, донепезила и комбинированной терапии сравнивали в 28-недельном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включавшем пациентов с легкими и умеренными формами БА. Пациенты были случайным образом распределены в одну из трех групп терапии и получали лечение либо церебролизин 10 мл (ежедневные внутривенные инфузии 5 дней в неделю в период 1–4-й и 13–16-й недель исследования), либо донепезилом 10 мг (5 мг/день перорально в течение первых 4 недель, а затем 10 мг/день), либо комбинацией обоих средств. Первичными конечными точками исследования были изменения к 28-й неделе по шкале ADAS-cog+ и CIBIC+ относительно исходного уровня. Изменения в повседневной активности (по шкале ADCS-ADL) и поведении (по шкале NPI) были оценены на 16-й и 28-й неделях в качестве вторичных показателей эффективности. На 16-й и 28-й неделях был выполнен анализ показателей у ответивших пациентов по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+. При проведении оценки общеклинического исхода были обнаружены достоверные различия в группах церебролизина и комбинированной терапии по сравнению с группой донепезила [29].

Наибольшее улучшение когнитивных функций относительно исходного уровня по шкале ADAS-cog+ к 28-й неделе наблюдалось в группе комбинированной терапии, после чего следовали группы церебролизина и донепезила. Комбинированная терапия вызывала также более выраженное улучшение в когнитивной сфере по сравнению с монотерапией в течение всего времени исследования и увеличивала количество ADAS-cog+

ответивших пациентов (40,3 %) по сравнению с терапией церебролизин 32,8 %) и донепезилом (28,8 %), что свидетельствует об аддитивных эффектах церебролизина и донепезила в отношении когнитивных функций. В дополнение к этому комбинированная терапия достоверно улучшала показатель повседневной активности по сравнению с донепезилом на 16-й неделе.

Результаты оценки общеклинического исхода (по шкале CIBIC+ на 28-й неделе) выявили преимущество церебролизина (в виде монотерапии или в комбинации) над донепезилом. Анализ данных пациентов, ответивших на терапию, показал, что улучшение относительно исходного уровня наблюдалось у большинства пациентов, получавших церебролизин [64,1 %] или комбинированную терапию [62,7 %], по сравнению с 37,9 % пациентов в группе донепезила. Превосходство церебролизина (монотерапии или в комбинации) над донепезилом, наблюдаемое в отношении значений по шкале CIBIC+, при анализе ответивших пациентов и при оценке отношения шансов, согласуется с результатами оценки отдельных доменов, где были выявлены более высокие баллы улучшения у пациентов, получавших лечение церебролизин 32,8 %).

Терапия церебролизин 32,8 %) и холинергическими средствами может обеспечивать длительные клинические положительные эффекты у пациентов с БА. Церебролизин защищает холинергические нейроны от дегенерации и, как следует из результатов настоящего исследования, может вносить вклад в усиление и/или пролонгирование холинергического ответа в течение длительного периода у пациентов с БА, что представляет собой возможность замедлить прогрессирование заболевания [3].

Сравнение эффективности церебролизина и ривастигмина проводили у пациентов с легкими и умеренными формами БА в ходе 24-недельного открытого исследования с группой активного контроля. Пациенты получали лечение 30 мл церебролизина или максимально переносимой дозой ривастигмина. Оценка когнитивных функций (MMSE и ADAS-cog), повседневной активности (IADL) и общеклинического исхода (CGI) была выполнена в исходных условиях, во время фазы лечения и спустя 8 недель после окончания лечения.

К концу лечебного периода церебролизин и ривастигмин вызывали достоверное улучшение по шкале ADAS-cog и по шкале IADL. Доля пациентов, ответивших по шкале CGI, составила 80 % в группе церебролизина (46,6 % ответов умеренной степени выраженности) и 63,3 % — в группе ривастигмина (26,7 % ответов умеренной степени выраженности). К 24-й неделе позитивные эффекты церебролизина при оценке по шкалам ADAS-cog и IADL были достоверными, в то время как положительное воздействие ривастигмина на оба параметра было полностью утрачено [59].

В 2015 году был опубликован мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований применения церебролизина при болезни Альцгеймера легкой или средней степени тяжести

[53]. Церебролизин оказывал наибольшее влияние на когнитивные функции на 4 неделе терапии. По показателям общего клинического эффекта различия были достоверными как на 4-й неделе, так и спустя 6 месяцев. Показатель общих клинических изменений составил 3,32 (отношение шансов, 95 % ДИ=1,20-9,21) на четвертой неделе и 4,98 (95 % ДИ=1,37.. 18,13) — через 6 месяцев. Таким образом, результаты данного мета-анализа свидетельствуют о том, что церебролизин эффективен при болезни Альцгеймера.

В соответствии с опытом, накопленным в ходе контролируемых клинических исследований, доза церебролизина, которая должна быть использована у пациентов с БА, составляет 10-30 мл/день. Рекомендуемая схема лечения при БА сводится к тому, чтобы вводить церебролизин курсами по 20 внутривенных инфузий (5 дней в неделю в течение 4 недель) с наличием периодов без лечения между курсами. И хотя количество курсов лечения должно быть выбрано в соответствии с клиническим ответом пациента, предполагается использование двух-четырёх курсов в год с межкурсовыми интервалами 8–20 недель. В начале терапии считается более правильным проводить два последовательных курса лечения церебролизином в течение первых 6 месяцев, поскольку имеются данные о наличии усиливающего эффекта, если второй курс проводится спустя 8 недель после окончания первого. Одной из альтернативных схем лечения является введение 10 внутривенных инфузий церебролизина во время первых 2 недель терапии, вслед за которым обычно выполняют 2–3 инфузии в неделю в течение последующих 2–4 недель. У пациентов с БА рекомендуется выполнять ежедневные инъекции вместо установок на длительное время внутривенных катетеров во всех случаях, когда это возможно. Еще одной важной деталью, которую нужно принять во внимание, является тот факт, что клинический ответ на церебролизин обычно более заметен к концу лечебного периода либо после него.

Результаты доклинических и клинических исследований Церебролизина подтверждают его применение у пациентов с легкими, умеренными и умеренно тяжелыми формами БА в качестве эффективной терапии. Церебролизин проявляет плейотропные эффекты [7].

Результаты проведенных исследований показывают, что церебролизин может замедлять прогрессирование БА. Лечение церебролизином обычно хорошо переносится, и возникающие побочные явления крайне редко ведут к отмене лечения. Помимо этого, церебролизин может использоваться в комбинации с традиционными лекарственными средствами, применяемыми в лечении БА, для достижения более выраженного терапевтического эффекта [13].

Острый инсульт (острая ишемия головного мозга)

Исследования двух последних десятилетий позволили определить важную роль нейропротек-

тивной терапии ишемического инсульта. Терапевтические свойства церебролизина, как эффективного нейротрофического препарата, изучались при лечении ишемического инсульта в исследованиях, проводившихся в Австрии, Германии, России, Венгрии, Польше и других странах.

Полученные результаты выявили позитивное воздействие препарата на зону ишемического поражения мозга за счет сохранения нейронов, еще не подверженных необратимому процессу гибели, а также положительное влияние церебролизина на статус других клеток мозга, которые способны взять на себя функции нейронов пораженной зоны. Также наблюдалось улучшение общей двигательной активности и повышение уровня когнитивных процессов.

В исследовании Gusev et al. [17] продемонстрировано, что ежедневное внутривенное введение церебролизина в дозах 10, 20 и 30 мл на протяжении 10 дней способствует более быстрому восстановлению пациентов с острым ишемическим инсультом средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой больных, получавших только базовую терапию. В 1995 г. Domzai и Zaleska [10] показали равнозначный эффект от назначения 15 мл церебролизина в сутки в течение 21 дня по сравнению с другими препаратами. Sidorenko et al. [39] отмечали положительные результаты от ретробульбарного введения церебролизина пациентам с частичной атрофией зрительного нерва в 50% случаев по сравнению с 25 % в контрольной группе больных, не получавших лечения. В исследовании Корпи и Barolin [23] было доказано положительное влияние введения церебролизина в сочетании со стандартным лечением на уровень восстановления у 318 пациентов, перенесших инсульт, по сравнению со 100 больными, которые получали только стандартную терапию.

Funke et al. [11] доказали нейропротекторный эффект церебролизина в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании, определив, что данный препарат способствовал нормализации показателей количественной ЭЭГ у 48 здоровых добровольцев, которые подверглись временной ишемии мозга. Благотворное влияние на электроэнцефалографические показатели и объем ишемического очага повреждения было также показано в работе Skvortsova et al. [40] у пациентов с ишемическим инсультом в области сонной артерии при введении Церебролизина в дозах 10 или 50 мл один раз в сутки. Отмечалось улучшение электроэнцефалографических показателей у 72,7 % больных, получавших терапию церебролизином, и достоверное уменьшение прироста объема очага повреждения. В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании 146 пациентов были разделены на две группы: группа стандартной терапии плюс плацебо и группа стандартной терапии плюс церебролизин в дозе 50 мл/сут на протяжении 21 дня. Все пациенты включались в исследование в течение 24 часов с момента развития симптомов, длительность наблюдения составила 90 дней

(Ladurner et al., [25]). Лучшие результаты в группе церебролизина по сравнению с группой плацебо отмечались по Канадской двигательной шкале, индексу Barthel, шкале GCI, при этом уровень достоверности достигнут не был. Достоверное отличие зафиксировано по результатам оценки когнитивных функций, оцениваемых по шкалам MMSE и короткому синдромальному тесту (SST).

В 2016 году в журнале «Stroke» Американской Ассоциации Сердца и Инсульта (AHA/ASA) опубликованы результаты исследования CARS (Церебролизин и восстановление после инсульта). В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого, мультицентрового исследования были подтверждены положительные эффекты добавления Церебролизина к методам лечения и ранней реабилитации пациентов после ишемического инсульта по показателям восстановления моторной функции и улучшения общего исхода [54].

Сосудистая деменция

Сосудистая деменция — это гетерогенный синдром, включающий несколько различных клинико-патологических проявлений: преимущественное поражение фронтальной коры мозга с нарушением двигательных функций, внимания и поведения.

Было проведено крупное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование препарата церебролизин у пациентов с доказанной сосудистой деменцией [17]. Первичной конечной точкой был общий исход по показателям когнитивной функции — на основании когнитивной части модифицированной шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog+), и общее клиническое функционирование — на основании оценки по шкале впечатлений об изменениях течения болезни, основанной на врачебном опросе и на оценке лиц, оказывающих помощь больным (CIBIC+), после 24-х недель введения препаратов. Церебролизин привел к существенному улучшению каждого из первичных параметров. Добавление церебролизина значительно улучшало клинический исход, и это преимущество сохранялось, как минимум, в течение 24-х недель. Церебролизин характеризовался как безопасный препарат, который хорошо переносился пациентами.

Эффективность применения сравниваемых стратегий лечения при легкой и умеренно выраженной степени сосудистой деменции была также взята из исследования Guekht A.V. et al. [19]. Первичными показателями эффективности являлись баллы по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+. Изменения данных двух показателей к 24-й неделе при сравнении с исходными значениями были определены как первичные конечные точки исследования. По результатам исследования на 24-й неделе отмечено существенное улучшение по шкале ADAS-cog+ на 10,6 баллов в группе препарата церебролизин по сравнению с 4,4 баллами — в груп-

пе контроля. Оценка по шкале CIBIC+ в среднем улучшилась на 2,84 в группе, получавшей Церебролизин, и на 3,68 — в группе контроля. Анализ эффективности препаратов показал более высокие показатели в группе церебролизина (улучшение ADAS-cog+ на ≥ 4 балла по сравнению с начальным уровнем, 82,1 % по сравнению с 52,2 %; баллы по CIBIC+: < 4 на 24-й неделе, 75,3 % по сравнению с 37,4 %; общий результат ADAS-cog+ и CIBIC+: 67,5 % по сравнению с 27,0 %). Число пациентов, выбывших из исследования по причине неблагоприятных явлений, было сходным в обеих группах: 2,5 % в группе препарата церебролизин и 1,7 % — в группе плацебо. Таким образом, терапия препаратом церебролизин была безопасной и хорошо переносилась.

В.В. Шпрах, И.А. Суворова [38] с целью изучения эффективности и безопасности длительной терапии церебролизином при сосудистой деменции обследовали 48 пациентов в возрасте от 59 до 77 лет с легкой и умеренной степенью заболевания. Установили высокую терапевтическую эффективность длительной терапии церебролизином, что проявлялось улучшением когнитивных, функциональных и двигательных функций при различной степени тяжести деменции на раннем и отдаленном этапах лечения. Длительная терапия позволяет предотвратить прогрессирование когнитивных нарушений и замедлить развитие сосудистой деменции.

Опубликованный в 2013 году Кохрановский обзор и мета-анализ использования церебролизина при сосудистой деменции базировался на 6 рандомизированных контролируемых исследованиях, включивших 597 человек [55]. При измерении когнитивной функции при помощи инструмента MMSE было установлено, что когнитивная функция в группе пациентов с сосудистой деменцией улучшалась (взвешенное различие средних (BPC) 1,1, 95%ДИ=0,37 .. 1,82). Аналогичный результат получили и при использовании инструмента ADAS-cog+ (BPC=-4,01, 95%ДИ=-5,36 .. -2,66). Общее клиническое функционирование пациентов также улучшалось (относительный риск 2,71, 95 % ДИ= 1,83.. 4,00). В группе лечения церебролизином не отмечено большего числа побочных эффектов и нежелательных явлений в сравнении с контролем. На основании данных этого мета-анализа можно сделать вывод об эффективности церебролизина при сосудистой деменции.

Депрессии

Деструктивные возрастные процессы в различных отделах головного мозга, сопровождающиеся развитием депрессивных расстройств, являются частично обратимыми при терапии нейротрофическими и нейропротективными препаратами. Было показано [24], что у больных эндогенной депрессией терапевтический эффект сочетанного применения антидепрессантов с церебролизином намного превышает таковой по сравнению с монотерапией антидепрессантами при ле-

чении апато-адинамических депрессий. По сравнению с контрольной группой при назначении антидепрессантов с церебролизином обнаруживаются более быстрое (на 1–2 неделю) наступление и большая степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения, лучшая переносимость, в 2 раза меньшая частота побочных явлений у каждого больного, а также «нейтрализующее» влияние Церебролизина на психические и соматовегетативные побочные эффекты антидепрессантов.

Углубление терапевтического эффекта под влиянием включения в комплекс терапии церебролизина может найти объяснение в современных представлениях о морфофункциональных изменениях при депрессии, особенно коморбидной цереброваскулярной патологии. В первую очередь это касается установленного у подобных пациентов снижения объема определенных отделов мозга. К таковым относится лобная кора, в особенности ее орбитофронтальные и префронтальные области, в которых отмечается уменьшение плотности и размера нейронов и глиальных клеток. У пациентов с поздневозрастной депрессией снижен объем гиппокампа, уменьшены размеры и плотность расположения клеток зубчатой извилины и пирамидных нейронов гиппокампа. Наряду с этим снижен объем базальных ганглиев и отмечаются изменения амигдалы. Существует предположение о том, что структурные нарушения составляют ту основу, которая формирует уязвимость с точки зрения вероятности развития депрессии [24].

Одним из важных объяснений морфологических изменений при депрессии является нейротрофическая теория ее развития [60]. Последняя придает одну из ведущих ролей в этом плане дефициту нейротрофинов. Подобные вещества составляют регуляторные белки нервной ткани, которые вырабатываются в ее клетках, в существенной мере предопределяя многие процессы в нейронах, в частности поддержание нейронального роста и дифференциацию нервных клеток, их пластичность и выживаемость [1].

В очагах ишемического поражения головного мозга также отмечается снижение количества нейротрофинов при одновременном усилении гибели нервных клеток. В сочетании с общностью проявлений стрессорной активации симпатоадреналовой системы и при депрессии, и при цереброваскулярной патологии, в случае коморбидности обоих заболеваний есть все основания предполагать взаимное патогенетическое потенцирование обоих патологических процессов. В то же время морфологические изменения при депрессии, по крайней мере, частично обратимы в результате лечения нейротрофическими и нейропротективными препаратами [15].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) выделяется среди других нейротрофинов как наиболее тесно связанный со стрессом и аффективной патологией. В этой связи необходимо отметить, что нейропептиды одного из представите-

лей нейрометаболических препаратов — церебролизина — характеризуются существенным структурным и функциональным сходством с нейротрофическими факторами, в особенности — BDNF. Отсюда следует обоснованность предположения о значительной оптимизирующей роли известных из литературы нейротрофического, нейропротективного и нейропластического эффектов данного препарата, а также стимуляции им процессов нейрогенеза, в ходе лечения депрессий позднего возраста, коморбидных церебрально-сосудистой патологии [18, 28].

Депрессии в рамках эндогенных заболеваний

При использовании в схеме лечения эндогенных депрессий [24] церебролизина количество больших с побочными эффектами, связанными с антидепрессантами, значительно сокращается по сравнению с контрольной группой больных: в основной группе наблюдений они имели место у 50 % пациентов, а в контрольной — встречались более чем в 1,5 раза чаще, — в 78,5 % случаев. За счет стимулирующего действия церебролизина нивелируется повышенный седативный эффект ряда антидепрессантов, уменьшается общая заторможенность, что зачастую воспринимается большими и как доказательство уменьшения депрессивной симптоматики. Церебролизин, значительно повышая переносимость антидепрессантов, не только уменьшает количество и частоту нежелательных побочных явлений при их применении, но и значительно изменяет их спектр. Так, было показано, что введение церебролизина в схему терапии значительно снижает количество свойственных антидепрессантам холинолитических и вегетативных побочных эффектов, которые, как правило, тяжело переносятся пациентами и затрудняют продолжение назначенного антидепрессивного лечения, требуют коррекции дозы антидепрессанта или даже его отмены. При терапии церебролизин почти или совсем нивелируются такие нежелательные признаки, как нарушение аккомодации, гипергидроз, склонность к запорам, сухость во рту и нарушение мочеиспускания [61].

Введение в схему лечения эндогенных депрессий церебролизина всегда обеспечивало лучшую переносимость психотропных средств и лучшую безопасность самой терапии [9].

Церебролизин при его внутривенном капельном вливании, используемый как дополнительное средство в схеме лечения эндогенных депрессий антидепрессантами, существенно оптимизирует их терапевтический эффект, проявляя отчетливое активирующее (стимулирующее) влияние в спектре его психотропной активности. Он может быть рекомендован в качестве дополнительного средства при лечении апато-адинамических депрессий, а также при терапии эндогенных депрессий антидепрессантами-седатиками (амитриптином), придавая психотропному действию со-

четанной терапии «универсальность» (сбалансированность). При сочетании антидепрессантов с церебролизином достигается их лучшая переносимость и корректируется ряд свойственных им нежелательных побочных эффектов, обеспечивая лучшую субъективную переносимость терапии антидепрессантами у больных эндогенной депрессией.

Другие состояния

Церебролизин может быть эффективным при лечении ряда других неврологических заболеваний, например, диабетической невропатии [8], при нейрохирургических вмешательствах, синдроме Ретта [14], сосудистой деменции, а также черепно-мозговой травме. В 2000 г. Matula и Schoegg [26] предположили, что использование церебролизина может быть полезно для предотвращения когнитивных нарушений после нейрохирургических вмешательств или таких неврологических нарушений, как спутанность сознания, дезориентация.

Deigner et al. [9] выдвинули гипотезу о том, что церебролизин может действовать при нейродегенеративных заболеваниях путем предотвращения нейронального апоптоза. В 2001 г. Vereshchagin et al. [43] в течение двух лет проводили двойное слепое плацебо контролируемое исследование, ежегодно назначая церебролизин курсом 28 дней по 15 мл один раз в день 42 больным сосудистой деменцией. В результате были отмечены стабилизация когнитивных нарушений и предотвращение прогрессирования сосудистой деменции. Alvarez et al. [4] использовали церебролизин для лечения больных с черепно-мозговой травмой. При этом наблюдалось значительное улучшение клинических исходов на протяжении года исследования без развития каких-либо побочных эффектов. В 2005 г. Wong et al. [45] сообщили о благоприятном влиянии церебролизина на исходы лечения умеренных и тяжелых черепно-мозговых травм. В группе церебролизина через 6 месяцев после окончания терапии у 67 % пациентов были отмечены хорошие результаты (GOS 3-5) по сравнению с больными, не получавшими подобное лечение. Сообщается, что церебролизин эффективен в лечении широкого спектра нейродегенеративных и органических психических расстройств, рассеянного склероза, ишемической энцефалопатии.

Применение в детском возрасте

У детей применение церебролизина описано многими авторами [46, 47, 48]. В педиатрической практике был показан нормализующий положительный эффект церебролизина у детей [49], в т.ч. коррекция познавательных нарушений и ре-

чевых функций при детском церебральном параличе [50].

Задержка речевого развития, часто сочетающаяся с нарушением психического развития, — тяжелейшее полиэтиологическое состояние детского возраста. Наряду со специфической терапией в лечении широко применяются нейропротективные препараты. К их числу обоснованно и заслуженно относится церебролизин. Безопасность применения церебролизина и его лечебный эффект обосновывают его использование в педиатрии, начиная с рождения [51].

Комбинированную терапию, включающую курс лечения церебролизином, рекомендуют для коррекции поведенческих расстройств и когнитивной дисфункции у детей с легким/умеренным и умеренно тяжелым эндогенным детским аутизмом [52].

Заключение

Результаты многих клинических исследований уже показали, что применение церебролизина является эффективной и безопасной терапией при многих неврологических расстройствах, начиная от инсульта и заканчивая болезнью Альцгеймера. Первичный эффект препарата, как представляется, связан с воздействием церебролизина на определенные зоны и функции гиппокампа. Большое количество исследований доказывает наличие нейропротекторного эффекта у церебролизина, что имеет значение в острый период инсульта и при черепно-мозговой травме. Нейропротекторные свойства церебролизина и способность стимулировать нейрорепаративные процессы определяют эффективность его использования как при острой, так и при хронической патологии нервной системы. Большое количество клинических исследований подтверждают положительный эффект применения церебролизина у пациентов с БА, начиная с исследований Ruther et al. [36] и Rainer et al. [32]. В 2000-2005 гг. Roshchina et al [33], Bae et al. [5] и Ruther et al. [37] подтвердили эти результаты. Интересен пролонгированный эффект церебролизина, который сохраняется на протяжении нескольких месяцев после отмены терапии, что связано не только с улучшением баланса нейромедиаторов или увеличением возбудимости нейронов, но также и с тем, что церебролизин может стимулировать восстановительные процессы и оказывает влияние на процессы нейрогенеза и появления новых нейронов в мозге. Клинические данные использования церебролизина говорят о том, что он может быть использован при лечении других неврологических заболеваний, в том числе сосудистой деменции, черепно-мозговой травмы, органических психических расстройств, старении, ишемической энцефалопатии и другой неврологической патологии.

Литература

1. Akai F., Hiruma S., Sato T., Iwamoto N., Fujimoto M., Ioku M. and Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of PPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. — *Histol Histopathol.* — 1992. — Vol. 7. — P. 213-21.
2. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sampedro C., Varela M., Corzo L., Fernandez-Novoa L., Vargas M., Alexandre M., Linares C., Granizo E., Muresanu D. and Moessler H. A 24-week, doubleblind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. — *Eur J Neurol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 43-54.
3. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernandez-Novoa L., Garcia M., Sampedro C., Cagliao A., Cacabelos R. and Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. — *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol.59. — P. 281-292.
4. Alvarez X.A., Sampedro C., Perez P., Laredo M., Couceiro V., Hernandez A., Figueroa J., Varela M., Arias D., Corzo L., Zas R., Lombardi V., Fernandez-Novoa L., Pichel V., Cacabelos R., Windisch M., Alexandre M. and Moessler H. 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. — Vol.18. — P. 271-278.
5. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K., Hoon Oh. B., Choi K.G., Lee H.S., Jung S.P., Kim D.H., Lee S., Choi G.D., Cho H. and Lee H. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. — *J Am Geriatr Soc.* — 2000. — Vol. 48. — P. 1566-1571.
6. Bayer E. [Therapy with the cerebral hydrolysate cerebrolysin. A practice report]. — *Med Welt.* — 1980. — Vol.31. — P. 636-637.
7. Bepalova M.A., Kliach K., Maksimova S.P., Chaeva L.S. and Mukhina A.P. [The characteristics of the brain cerebroside, sulfocerebroside and gangliosides in experimental demyelination and cerebrolysin administration]. — *Nerv Sist.* — 1991. — Vol. 30. — P. 64-71.
8. Biesenbach G., Grafinger P., Eichbauer-Sturm G. and Zazgornik J. [Cerebrolysin in treatment of painful diabetic neuropathy]. — *Wien Med Wochenschr.* — 1997. — Vol. 147. — P. 63-66.
9. Digner H.P., Haberkorn U. and Kinscherf R. Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. — *Expert Opin Investig Drugs.* — 2000. — Vol. 9. — P. 747-764.
10. Domzal T. and Zaleska B. [Cerebrolysin in treatment of acute ischemic stroke]. — *Neurol Neurochir Pol.* — 1995. — Vol. 29. — P. 325-331.
11. Funke M., Fiehler J., Mewes I., Eiselt M., Rother I. and Windisch M. Dose-dependent effects of Cerebrolysin on EEG and shortterm memory of healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia. — *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 385-398.
12. Gafurov B.G. and Alikulova N.A. [Clinical and pathogenetical peculiarities and treatment policy in ischemic stroke of elderly and old age]. — *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* — 2004. — P. 44-46.
13. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Korovaitseva G.I., Zharikov G.A., Kalyn Ia. B. and Selezneva N.D. [ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* — 2005. — Vol. 105. — P. 27-34.
14. Gorbachevskaya N., Bashina V., Gratchev V. and Iznak A. Cerebrolysin therapy in Rett syndrome: clinical and EEG mapping study. — *Brain Dev. 23 Suppl* — 2001. — Vol.1. — P. 90-93.
15. Grechko A.T. [The neurotropic activity of peptide immunomodulators]. *Eksp Klin Farmakol.* — 1998. — Vol. 61. — P. 14-16.
16. Grundman M., Corey-Bloom J. and Thal L.J. Perspectives in clinical Alzheimer's disease research and the development of Cerebrolysin Review — *Wise Young* — Page 19 *antidementia drugs.* — *J Neural Transm Suppl.* — 1998. — Vol. 53. — P. 255-275.
17. Gusev E.I., Burd G.S., Gekht A.B., Skvortsova V.I., Bogomolova M.A., Selikhova M.V. and Fidler S.M. [The clinico-neurophysiological study of the effect of cerebrolysin on brain function in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* — 1994. — Vol.94. — P. 9-13.
18. Haninec P., Dubovy P., Samal F., Houstava L. and Stejskal L. Reinnervation of the rat musculocutaneous nerve stump after its direct reconnection with the C5 spinal cord segment by the nerve graft following avulsion of the ventral spinal roots: a comparison of intrathecal administration of brain-derived neurotrophic factor and Cerebrolysin. — *Exp Brain Res.* — 2004. — Vol. 159. — P. 425-432.
19. Guekht A.B., Pavlov N. And., Gudkov A.A., Belousov D.Yu., Afanasiev E.V., Belousov Y.B., REP'ev, A.P. Clinical and economic analysis of vascular dementia treatment with Cerebrolysin. // *Good clinical practice.* — 2001. — Vol. 1. — P. 58-65.
20. Iakhno N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V., Levin O.S. and Elkin M.N. [Experience with using high doses of cerebrolysin in vascular dementia]. — *Ter Arkh.* — 1996. — Vol. 68. — P. 65-69.
21. Ishchenko M.M. and Ostrovskaia O.S. [The effect of combined drug treatment on rheologic properties of the blood in patients with disordered circulatory encephalopathy]. — *Vrach Delo.* — 1990. — P. 58-60.
22. Kofler B., Erhart C., Erhart P. and Harrer G. [The usefulness of event-related negativity in demonstrating the therapeutic effects of nootropic drugs using cerebrolysin as an example]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte* — *Geb.* — 1990. — Vol. 21. — P. 145-149.
23. Koppi S. and Barolin G.S. [Use of cerebrolysin in the treatment of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 1998. — Vol. 98. — P. 30-33.
24. Koroleva V.I., Korolev O.S., Mares V., Pastalkova E. and Bures J. Hippocampal damage induced by

- carbon monoxide poisoning and spreading depression is alleviated by chronic treatment with brain derived polypeptides. — *Brain Res.* — 1999. — Vol. 816. — P. 618-627.
25. Ladurner G., Kalvach P. and Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. — *J Neural Transm.* — 2005. — Vol. 112. — P. 415-428.
 26. Matula C. and Schoeggel A. Cerebral protection before, during and after neurosurgical procedures. — *Stereotact Funct Neurosurg.* — 2000. — Vol. 75. — P. 142-146.
 27. Molloy D.W. and Standish T.I. Clinical experience with Cerebrolysin. — *J Neural Transm Suppl.* — 2000. — Vol. 59. — P. 293-300.
 28. Muresanu D.F., Rainer M. and Moessler H. Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebocontrolled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. — *J Neural Transm Suppl.* — 2002. — P. 277-285.
 29. Nikolov R. Alzheimer's disease therapy — an update. — *Drug News Perspect.* — 1998. — Vol. 11. — P. 248-255.
 30. Panisset M., Gauthier S., Moessler H. and Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. — *J Neural Transm.* — 2002. — Vol. 109. — P. 1089-1104.
 31. Pruszewicz A., Obrebowski A., Woznica B. and Swidzinski P. [Pharmacological possibilities in treatment hypoacusis in children]. — *Otolaryngol Pol.* — 1994. — Vol. 48. — P. 63-66.
 32. Rainer M., Brunnbauer M., Dunky A., Ender F., Goldsteiner H., Holl O., Kotlan P., Paulitsch G., Reiner C., Stossel J., Zachhuber C. and Mossler H. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia. — *Wien Med Wochenschr.* — 1997. — Vol. 147. — P. 426-431.
 33. Roshchina I.F., Gavrilova S.I., Zharikov G.A., Kalyln Ia. B., Kolykhalov I.V. and Selezneva N.D. [Neuropsychological evaluation of longterm therapy of Alzheimer's disease using different cerebrolysin dosages]. — *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 2005. — Vol. 105. — P. 52-55.
 34. Roshchina I.F., Kolykhalov I.V., Selezneva N.D., Zharikov G.A., Gerasimov N.P. and Gavrilova S.I. [The influence of cerebrolysin on the efficiency of subsequent therapy with amiridine++ in Alzheimer's disease patients [neuropsychological investigation]]. — *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 1999. — Vol. 99. — P. 43-46.
 35. Ruether E., Husmann R., Kinzler E., Diabl E., Klingler D., Spatt J., Ritter R., Schmidt R., Taneri Z., Winterer W., Koper D., Kasper S., Rainer M. and Moessler H. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 253-263.
 36. Ruther E., Ritter R., Apecechea M., Freytag S. and Windisch M. Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type [SDAT]. — *Pharmacopsychiatry.* — 1994. — Vol. 27. — P. 32-40.
 37. Ruther E., Ritter R., Apecechea M., Freytag S., Gmeinbauer R. and Windisch M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type [DAT] 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. — *J Neural Transm.* — 2000 — Vol. 107. — P. 815-829.
 38. Shprach V.V., Suvorova I.A. Efficacy of prolonged therapy of vascular dementia // *Clinical medicine.* — 2011. — Vol. 89, № 5. — P. 57-60.
 39. Sidorenko E.I., Guseva M.R., Dubovskaia L.A. and Lobanova I.V. [Cerebrolysin in the treatment of partial optic atrophy in children]. — *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 1995. — Vol. 95. — P. 51-54.
 40. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V. and Smychkov A.S. [A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* — 2004. — P. 51-55.
 41. Sotnikova N.Y., Gromova O.A. and Novicova E.A. Dual effect of cerebrolysin in children with attention deficit syndrome with hyperactivity: neuroprotection and immunomodulation. — *Russ J Immunol.* — 2002. — Vol. 7. — P. 357-364.
 42. Vereshchagin N.V., Nekrasova E.M., Lebedeva N.V., Suslina Z.A., Solov'ev O.I., Piradov M.A. and Altunina M.N. [Mild forms of multiinfarct dementia: effectiveness of cerebrolysin]. — *Sov Med.* — 1991. — P. 6-8.
 43. Vereshchagin N.V., Suslina Z.A., Timerbaeva S.L., Kashina E.M., Gnezditskii V.V., Maksimova M., Rebrova O. and Smirnova I.N. [Treatment and prevention of cognitive dysfunction in patients with arterial hypertension and atherosclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled trial of cerebrolysin]. — *Ter Arkh.* — 2001. — Vol. 73. — P. 22-27.
 44. Windisch M. Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimer's disease. — *J Neural Transm Suppl.* — 2005. — Vol. 59. — P. 301-313.
 45. Wong G.K., Zhu X.L. and Poon W.S. Beneficial effect of cerebrolysin on moderate and severe head injury patients: result of a cohort study. — *Acta Neurochir Suppl.* — 2005. — Vol. 95. — P. 59-60.
 46. Ogorodova I.I., T.A. Dubrovskaya, V.I. Zagorodnev. — Correction of speech disorders in children on an outpatient basis. — *Consilium Medicum No.* — 2014. — P. 9.
 47. Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu., Romyantsev M.V., Hyperactivity with attention deficit: risk factors, age dynamics, peculiarities of diagnostics // *Defectology.* — 2003 — № 6.
 48. Petrukhin A.S. and O.A. Pylaeva in the scientific article «Prospects of using the drug Cerebrolysin in neurology and in clinical practice of the pediatric neurologist» [Russian journal of child neurology. — 2012. — Vol. VII. — P. 3.
 49. Sotnikova N.Yu., Gromova O.A., Novikova E.A. Dual effect of Cerebrolysin in children with attention deficit disorder and hyperactivity: neuroprotection and immunomodulation // *Russian journal of immunology.* — 2002. — Vol. 4. — P. 357-364.

50. Batyshev T.T., Bykova O.V., Glazkov V.S., Platonov A.N. Pharmacological treatment of cognitive disorders in children with cerebral palsy — «Cerebrolysin» in pediatric neurological practice // Scientific practical journal «pediatric and adolescent neurology». — 2013. — Vol.1. — P. 61-70.
51. Delyagin V.M. speech Delay in children. — RMJ. — 2013. — Vol. 24. — P. 1174.
52. Bashina, V.M., Diagnosis of childhood autism in chronobiological aspect // Journal of neurology and psychiatry. — 2010. — Vol. 4. — P. 16-24.
53. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // Dement Geriatr Cogn Disord. — 2015. — Vol. 39. — P. 332-347.
54. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial // Stroke.- 2016.- Vol. 47. — P. 151-159.
55. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — Vol. 1. — P. CD008900.
56. Hutter-Paier B., Fruhwirth M., Grygar E. and Windisch M. (1996). Cerebrolysin protects neurons from ischemia-induced loss of microtubule-associated protein 2. J Neural Transm Suppl. 47:276.
57. Chukanova E.I., COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY CEREBROLYSIN in patients with chronic brain ischemia. Pharmacoeconomic aspects. Article in Journal - scientific article. Tom: 9 Nomer: 1 Year: 2011 Pages: 32-37.
58. Ruether E., Alvarez X.A., Rainer M. and Moessler H. (2002). Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. J Neural Transm Suppl. 265-75.
59. Plosker G.L., Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, New Zealand; Gauthier S., CEREBROLYSIN. A REVIEW OF ITS USE IN DEMENTIA, McGill Center for Studies in Aging, Montreal, Quebec, Canada.
60. Hecht A.B., Pavlov N. And., Gudkov A.A., Belousov D.Yu., Afanasiev E.V., Belousov Y.B., REP'ev, A.P. Clinical and economic analysis of vascular dementia treatment with Cerebrolysin. // Good clinical practice, № 1, 2011, pp. 58-65.
61. Panteleyeva G.P., Krylov E.S., Artyukh V.V., Wild T.I., Demeneva A.A. Cere as a means of optimizing the pharmacotherapy of endogenous depression. Psychotherapy, 2008. № 4-6. — S. 70-84.

Сведения об авторах

Букреева Наталья Дмитриевна — руководитель научно-организационного отдела ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ. E-mail:ndbukreeva@yandex.ru

Ракитянская Елизавета Александровна — старший научный сотрудник отделения научных проблем организации судебно-психиатрических служб научно-организационного отдела ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, кандидат медицинских наук. E-mail:earakityanskaya@yandex.ru