Церебролизин: доказательная база и клиническое применение при когнитивных нарушениях

С.В.Недогода
ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Нарушения кровоснабжения головного мозга при артериальной гипертензии является междисциплинарной проблемой, вовлекающей в свое решение не только неврологов, но и терапевтов, кардиологов. Так типичными проявлениями этих нарушений являются: снижение психической и физической активности, астенический синдром, головные боли и головокружение, повышенная утомляемость и истощаемость при выполнении рутинной повседневной работы, проблемы концентрации внимания, ухудшение «операторской» деятельности, снижение памяти, повышенная эмоциональная лабильность, расстройства сна, экстрапирамидные расстройства.

Развитие когнитивных нарушений при повышении артериального давления тесно связано с метаболическими расстройствами, имеющими самый разнообразный патогенез (расстройство процесса свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода, нарушение продукции оксида азота, изменение в синтезе и активности нейропептидов, переменной валентностью меди, железа и т.д.). В этой связи фармакологические средства, призванные решать этот комплекс проблем, должны обладать способностью улучшать питание нервных клеток, обеспечивать их защиту от повреждающих факторов, благоприятно влиять на нейроны (улучшать их выживаемость, нейропластичность и нейрогенез). В настоящее время с этой целью в клинической практике широко используются разные ноотропные средства, но не многие из них обладают всеми указанными свойствами. Одним из препаратов, в максимальной степени позволяющим решать перечисленные задачи, является Церебролизин, который является ноотропным средством природного происхождения, получаемым из головного мозга молодых свиней. В его состав входят нейропептиды (фрагменты нейротрофических факторов, тиролиберин, глутатион), аминокислоты, макро- и микроэлементы (магний, калий, фосфор, селен), витамины (B_1, B_9, B_{12}, E) и некоторые другие вещества, что позволяет оказывать препарату одновременно положительное влияние на самый широкий спектр патогенетических нарушений при ишемии головного мозга.

Фармакодинамические эффекты

В экспериментальных и клинических исследованиях для Церебролизина доказаны следующие фармакодинамические эффекты:

- нейротрофическое действие – обусловлено положительным влиянием на микроциркуляцию, кровоток головного мозга, улучшение утилизации тканями мозга кислорода и доставки глюкозы к нервным клеткам (в значительной мере за счет усиления экспрессии гена, ответственного за синтез глюкозного транспортера GLUT1 гематоэнцефалического барьера);
- нейропротекция – связана с уменьшением образования супероксидного анион-радикала, монооксида азота и конечных продуктов деградации жирных кислот, содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида), защитой нервных клеток (в том числе от глутаматной токсичности, торможением активации микроглии и высвобождения ею интерлейкина-1β, нарушением образования и накопления β-амилоида (в том числе при болезни Альцгеймера);

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®

Препарат следует применять парентерально. Доза и продолжительность применения зависят от характера и тяжести заболевания, а также возраста пациента. Возможно однократное введение препарата в дозе до 50 мл, однако более предпочтительно проведение курса лечения.
Рекомендуемый курс лечения представляет собой ежедневные инъекции в течение 10–20 дней.

Показание	Доза
Острые состояния (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций)	от 10 мл до 50 мл
В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга	от 5 мл до 50 мл
Психоорганический синдром и депрессия	от 5 мл до 30 мл
Болезнь Альцгеймера, деменция сосудистого и сочетанного альцгеймерово-сосудистого генеза	от 5 мл до 30 мл
В нейропедиатрической практике	0,1–0,2 мл/кг массы тела

Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы до тех пор, пока наблюдается улучшение состояния пациента вследствие лечения. После проведения первого курса периодичность проведения инъекций может быть снижена до 2 или 3 раз в неделю.
Церебролизин® применяют парентерально в виде внутримышечных инъекций (до 5 мл) и внутривенных инъекций (до 10 мл). Препарат в дозе от 10 до 50 мл рекомендуется вводить только посредством медленных внутривенных инфузий после разведения стандартными растворами для инфузий. Продолжительность инфузий составляет от 15 до 60 мин.
После вскрытия ампулы/флакона раствор ***Церебролизина*** следует использовать незамедлительно.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.
Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

- улучшение выживаемости нейронов – обусловлено замедлением и уменьшением развития апоптоза и некроза (ингибированием кальпаина и уменьшением распада MAP2);
- повышение нейропластичности – образование нервных отростков и вовлечение их в синаптические контакты;
- улучшение нейрогенеза – повышение образования новых нервных клеток, особенно в зубчатой извилине гиппокампа.

Таким образом, фармакодинамические эффекты Церебролизина создают все предпосылки для его широкого и эффективного применения при когнитивных нарушениях.

Результаты исследований

Клиническая эффективность Церебролизина при сосудистой деменции в основном была изучена в исследованиях с продолжительностью лечения от 4 до 12 нед при внутривенном введении препарата с использованием разных шкал и опросников. Общей закономерностью этих исследований было то, что Церебролизин способствовал улучшению когнитивных функций на фоне хорошей переносимости препарата (наиболее частым побочным действием было головокружение). Обычно в исследования включали пациентов с установленным диагнозом по критериям NINDS – AIREN, DSM IV или по обоим типам критериев от более 4 до 7 и выше баллов по шкале ишемии Хачинского, 10–25 баллами – по шкале MMSE и возрастом 50 лет и старше.

В наиболее крупном исследовании 242 пациента с сосудистой деменцией были рандомизированы на терапию Церебролизином в дозе 20 мл в день (препарат принимался 5 дней в неделю; в соответствии со схемой лечения были предусмотрены два 4-недельных курса, разделенных 8-недельным перерывом в лечении) или плацебо. В ходе исследования было обнаружено, что Церебролизин эффективнее плацебо (p<0,0001) улучшал значения по шкале ADAS-cog-plus на всех контрольных точках времени по сравнению с исходным состоянием. К 24-й неделе средняя разница между Церебролизином и плацебо составила -6,17 балла (95% доверительный интервал – ДИ -8,22–-4,13; p<0,0001). использование шкалы CIBIC-plus выявило, что к 24-й неделе в группе Церебролизина клинически значимое улучшение наблюдалось у 75,2% больных, в то время как в группе плацебо – только у 37,4% (отношение шансов 5,081; 95% ДИ 2,889–8,936; p<0,05). Церебролизин также достоверно эффективнее плацебо улучшал показатели по шкалам MMSE и ADCS-ADL.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 147 пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести было обнаружено, что короткий курс лечения Церебролизином в дозе 30 мл в день (5 дней в неделю) в течение 4 нед приводил к среднему увеличению показателей по шкале MMSE по сравнению с исходными значениями на 2,7 балла в группе с Церебролизином и на 1,7 балла – плацебо (p=0,028).

Было также показано, что Церебролизин (доза 15 мл в день; продолжительность лечения – 4 нед) по сравнению с плацебо у 60 пациентов с сосудистой деменцией достоверно улучшал абстрактное мышление и память.

Важно отметить, что положительное вляиние Цребролизина нашло свое подтверждение не только при использовании батарей нейропсихологических тестов, но и было подтверждено инструментальными методами. Так Церебролизин в дозах 10 или 30 мл в день (5 дней в неделю) через 4 нед лечения улучшал ряд показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ) и других электрофизиологических изменений. Не-

обходимо в ряду этих исследований плацебо-контролируемое исследование, в котором Церебролизин в дозе 10 мл в день эффективнее плацебо улучшал когнитивные функции по шкале ADAS-cog и уменьшал замедления ЭЭГ, которое отражало снижение когнитивных функций у этих пациентов.

Таким образом, Церебролизин оказывается эффективным средством с одной из лучших среди ноотропных препаратов доказательной базой применения при когнитивных нарушениях. При этом важно отметить, что его назначение не создает дополнительных проблем при его применении как для врача, так и для пациента. Но необходимо помнить, что условиями эффективности применения Церебролизина являются: раннее начало лечения, адекватная разовая доза (не ниже 20 мл внутривенно), достаточная продолжительность курса лечения (не менее 20 инфузий на курс) и повторение курса лечения через 3–6 мес. Кроме этого, Церебролизин можно комбинировать с препаратами с другим механизмом действия.

Список использованной литературы находится в редакции.