

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕБРОЛИЗИН В НЕВРОЛОГИИ И ЕГО МЕСТО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА

А.С. Петрухин¹, О.А. Пылаева²

PERSPECTIVES OF THERAPY WITH CEREBROLYSIN IN NEUROLOGY AND ITS PLACE IN CLINICAL PRACTICE OF PEDIATRIC NEUROLOGY

A.S. Petrukhin¹, O.A. Pylaeva²

1 — Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

Президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Москва

2 — Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Представлен подробный обзор литературы, отражающий многочисленные аспекты применения церебролизина при широком спектре заболеваний нервной системы, в том числе, при различных заболеваниях у детей. Помимо высокой эффективности, отмечена хорошая переносимость терапии, что еще более расширяет перспективы применения в детской неврологии.

Ключевые слова: церебролизин, заболевания нервной системы, у детей.

A detailed review of the literature, reflecting many aspects of cerebrolysin in a wide range of nervous system disorders, including various diseases in children is described. In addition to high efficacy, the therapy was well tolerated, which further enhances the perspectives of using cerebrolysin in pediatric neurology.

Key words: Cerebrolysin, diseases of the nervous system in children.

Церебролизин — ведущий препарат компании «ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ» (Австрия). Препарат зарегистрирован более чем в 50 странах мира и является комплексным нейротрофическим лекарственным средством естественного происхождения, действующим аналогично эндогенным нейротрофическим факторам. В России (СССР) церебролизин применяется с начала 70-х годов XX века, входит в группу N06 в анатомо-терапевтической и химической классификации (АТХ) и применяется при лечении расстройств мозгового кровообращения, ЧМТ, других заболеваний у взрослых и детей.

В настоящее время наступает эра препаратов, синтезированных на основе изучения патогенеза заболеваний, выясненного с помощью молекулярно-генетических методов. Благодаря разработке препаратов этого типа достигнуты значительные успехи в лечении ряда болезней, включая эпилепсию и нейрометаболические заболевания, прогноз которых совсем недавно считался неутешительным. Кроме этого, были

сформированы критерии оценки действия лекарственных препаратов на основании принципов доказательной медицины. В последнее время производится пересмотр сферы применения многих лекарств, и уточняются точки их применения.

В состав церебролизина входят биогенные активные пептиды, обладающие нейротрофическими свойствами и нейропротективной активностью (Ladurner G. и соавт., 2005). Препарат содержит фактор роста нервов. Таким образом, он стимулирует жизнедеятельность нейронов и обеспечивает защиту нейронов от воздействия эксайтотоксического и оксидативного стресса.

Препарат с успехом применялся и применяется в настоящее время у взрослых, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и концепция терапевтического применения церебролизина продолжает совершенствоваться.

Эффективность церебролизина в лечении острого нарушения мозгового кровообращения

Многочисленные исследования подтверждают эффективность и хорошую переносимость церебролизина в лечении острых нарушений мозгового кровообращения. В клинических исследованиях применения церебролизина при инсульте, проводимых в соответствии с требованиями Качественной Клинической Практики (GCP), в целом, за последние 5 лет приняли участие более 3.000 пациентов.

Острый ишемический инсульт

Терапия в остром и раннем восстановительном периоде инсульта

Haffner Z. (1999, 2000) представил результаты одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности дополнительной терапии церебролизином у пациентов с острым ишемическим инсультом, начинающейся в течение 12 часов после развития инсульта. После завершения этапа скрининга пациенты (n=48) с клинически выраженными объективными и субъективными симптомами впервые развившегося острого полушарного ишемического инсульта были рандомизированы для проведения внутривенной терапии плацебо (n=24) или церебролизином в дозе 20 мг/сут на протяжении 20 дней (n=24). Все пациенты одновременно с лечением церебролизином принимали антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту). Обследование пациентов проводилось на 1, 5, 10 и 20 день лечения и через 2 месяца после окончания лечения (катамнестическое обследование). При оценке эффективности лечения по шкале GNS (шкала оценки тяжести неврологических нарушений — *Graded Neurological Scale*) статистических различий не было выявлено, однако, практически по всем субшкалам шкалы GNS улучшение показателей было выражено в большей степени у пациентов, принимающих церебролизин, чем в группе плацебо. Для более точной оценки улучшения двигательного дефицита применялась шкала РНА (*Physiology Hemiplegia Assessment* — Физиологическая оценка гемиплегии), которая показала статистически значимое

(p=0,001) улучшение исходов на терапии церебролизином на 10-й день (в процессе лечения) и на 20-й день (окончание терапии). Обследование, проведенное через 2 месяца после окончания лечения, не выявило достоверных различий между группами, однако в группе пациентов, получавших церебролизин, результат лечения был более благоприятным (p=0,18). В группе церебролизина было отмечено улучшение по сравнению с группой плацебо по шкале оценки тяжести инсульта (*Stroke Assessment Scale*) как в общей выборке, так и в подгруппе пациентов с левосторонней локализацией инсульта (тест Mantel-Haenzel; p=0,055). В обеих лечебных группах было отмечено восстановление уровня активности в повседневной жизни, выраженное приблизительно в равной степени (индекс Бартела; BI — Barthel Index) в конце лечения и через 3 месяца после развития инсульта (p>0,05). Аналогичные результаты были получены при исследовании когнитивных функций — шкалы MMSE (краткая шкала оценки психического статуса — *Mini-Mental State Examination*) и тест SST (короткий синдромальный тест — *Syndrome Short Test*). В процессе лечения была отмечена безопасность и хорошая переносимость терапии церебролизином; серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Таким образом, внутривенное введение церебролизина в дозе 20 мг/сут продолжительностью 20 дней, начинающееся в течение 12 ч после развития острого ишемического инсульта, приводило к улучшению клинических исходов (улучшение двигательных функций по РНА).

Результаты исследования Ladurner G. (2000, 2005) согласуются с данными, полученными Haffner и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Исследования Haffner и Ladurner схожи по дизайну. Пациенты с впервые развившимся острым инсультом в бассейне средней мозговой артерии были рандомизированы для внутривенной терапии церебролизином в дозе 50 мг/сут (n=78) или плацебо (n=68) продолжительностью 21 день. Пациенты из обеих лечебных групп также получали антиагреганты. Лечение начиналось в течение 24 часов (в среднем

12,9±8,1 ч) после появления первых симптомов инсульта. Обследование пациентов проводилось на 1, 3, 7 и 21 день терапии и в процессе катamnестического наблюдения через 3 мес после начала лечения. Клинические исходы оценивались по канадской неврологической шкале (CNS — *Canadian Neurological Scale*), при помощи индекса Бартела (BI) и шкалы общего клинического впечатления (CGI — *Clinical Global Impression Scale*). Статистически значимые различия между двумя лечебными группами до начала терапии отсутствовали. У пациентов из группы церебролизина было выявлено достоверное улучшение двигательных функций (CNS, раздел A1) в конце терапии ($p < 0,05$), по сравнению с группой плацебо. Кроме того, среди пациентов с инсультом, у которых лечение начиналось в течение первых 6 часов после развития инсульта, статистически значимое улучшение по шкале GCI в остром периоде инсульта было выявлено у пациентов из группы церебролизина, но не из группы плацебо ($p < 0,05$; церебролизин $n=16$, плацебо $n=14$).

В подгруппе пациентов с правосторонней локализацией инсульта было выявлено статистически достоверное улучшение индекса Бартела у пациентов из группы церебролизина по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). При исследовании когнитивных функций — тест SST (короткий синдромальный тест — *Syndrome Short Test*) в группе пациентов, получавших церебролизин, было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение по сравнению с группой плацебо. У пациентов из группы церебролизина (с правосторонней локализацией поражения) было обнаружено статистически достоверное улучшение активности в повседневной жизни ($p < 0,05$). Абсолютное улучшение через 1 день после начала лечения составило около 10%, через 3 дня — 16%, через 1 неделю снизилось до 12%, в дальнейшем стабилизировалось около 10% и вновь уменьшилось через 3 месяца после начала исследования до 4%. Серьезных побочных эффектов на фоне терапии зарегистрировано не было.

В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизирован-

ном исследовании с параллельными группами с выделением трех лечебных групп Скворцова В.И. и соавт. (2004) изучали влияние на размер зоны инфаркта дополнительной терапии церебролизинем в дозе 10 или 30 мл (по сравнению с плацебо), проводимой в течение 10 дней и начинающейся в течение 12 часов после развития инсульта. В целом, 60 пациентов прошли рандомизацию и были включены в выборку для проведения ИТТ-анализа (анализа в зависимости от проводимой терапии — *intention to treat*). Клинически значимые различия между группами до начала терапии отсутствовали. Лечебные группы были сопоставимы по диагностическим и демографическим параметрам, а также по параметрам тяжести заболевания. По всем основным критериям оценки эффективности (исхода лечения) (включая размер зоны инфаркта на МРТ, оценку выраженности неврологических нарушений по Американской шкале степени тяжести инсульта, разработанной Национальными институтами здоровья США (шкала NIHSS — *National Institutes of Health*), и оценку активности в повседневной жизни при помощи индекса Бартела) наилучший результат с наиболее выраженным улучшением относительно исходного уровня к 30-му дню терапии был получен в группе пациентов, получавших церебролизин в дозе 50 мл, по сравнению с группами пациентов, получавших плацебо или церебролизин в дозе 10 мл. Кроме того, 12% пациентов, получавших церебролизин в дозе 50 мл, достигли показателя 0 по шкале Рэнкин, что указывает на отсутствие резидуального дефицита, в то же время ни у одного из пациентов из группы плацебо не было зарегистрировано полного регресса неврологических нарушений. Отмечена безопасность и хорошая переносимость терапии церебролизинем в дозе 50 мл. Лечение церебролизинем в дозах до 50 мл/сут не повышает вероятность появления серьезных побочных эффектов по сравнению с плацебо. Анализ лабораторных показателей, жизненно важных функций и результатов ЭКГ не выявил выраженных признаков специфического токсического действия церебролизина.

В многоцентровое сравнительное про-

спективное открытое исследование Скворцовой В.И. и соавт. (2006) были включены 277 пациентов в возрасте 55-85 лет с диагнозом ишемический инсульт. 138 больных получали церебролизин в дозе 10 мл в сутки в течение 10 дней от начала инсульта (лечение начиналось в первые 12 часов от момента возникновения события). Контрольная группа состояла из 139 пациентов. В ходе исследования выявлено более быстрое улучшение состояния пациентов по шкалам NIHSS, модифицированной шкале Рэнкин, VI (индекс Бартела) в сравнении с контрольной группой к 10-м и 28-м суткам ($p < 0,05$), а при начале терапии в течение первых трёх часов отмечался более полное улучшение состояния пациентов по шкале NIHSS. В группе пациентов, получавших церебролизин, на 28-е сутки средний балл модифицированной шкалы Рэнкин был достоверно ниже (благоприятный исход, $p < 0,05$). Аналогичная тенденция ($p < 0,01$) сохраняется к 90-му дню наблюдений. При оценке по шкале Бартела на 28-е сутки в группе пациентов, получавших церебролизин ($p = 0,013$), способность к самообслуживанию также была выше.

Гусев Е.И. и соавт. (1994) исследовал эффективность церебролизина в остром и раннем восстановительном периоде инсульта в открытом неконтролируемом одноцентровом проспективном исследовании. Пациенты были разделены в соответствии с тяжестью симптомов инсульта: инсульт средней тяжести — 10 пациентов, тяжелый инсульт — 15 пациентов, крайне тяжелый (критически тяжелый) инсульт — 5 пациентов. В течение первых пяти дней после развития инсульта начиналась терапия церебролизин в дозе 10, 20 или 30 мл (по 10 пациентов в каждой лечебной группе). В раннем восстановительном периоде церебролизин (10 мл) вводился в течение 10 дней, начиная с 21-го дня заболевания. Для оценки эффективности лечения проводилось неврологическое исследование и ЭЭГ. Полученные результаты сравнивались с результатами лечения 40 пациентов, которые не получали церебролизин. Результаты исследования продемонстрировали эффективность церебролизина: препарат способствовал ускорению вос-

становления функций головного мозга у пациентов, перенесших инсульт, по данным неврологического обследования. Кроме того, на фоне лечения церебролизин отмечалось улучшение параметров ЭЭГ. Терапевтический эффект был наиболее выраженным в подгруппе пациентов с инсультом средней тяжести. У этих пациентов было выявлено значительно более быстрое восстановление по сравнению с контрольной группой.

Heiss W.D. и соавт. (2012) провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование оценки безопасности и эффективности церебролизина у пациентов с острым ишемическим инсультом в Азии (Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia — CASTA). В исследовании принимали участие 1070 пациентов более чем в 50 центрах. Уникальность исследования состоит в том, что это первое международное мультицентровое контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование безопасности и эффективности нейротрофических препаратов естественного происхождения. Все больные были распределены на три группы по тяжести состояния при поступлении (оценка по шкале NIHSS): менее 7, от 8 до 12 и более 12 баллов. При оценке динамики восстановления больных по баллам шкалы NIHSS установлено, что в подгруппе пациентов с исходной тяжестью при поступлении более 12 баллов скорость восстановления неврологического дефицита была достоверно выше ($p = 0,09$), начиная с 5 дня исследования, и к 90-му дню составила 3 балла (-1,8 балл в группе плацебо против -4,8 балла в группе церебролизина). Таким образом, скорость восстановления с применением церебролизина почти в три раза превышала скорость восстановления в группе плацебо. Также установлено, что в подгруппе пациентов с исходной тяжестью при поступлении более 12 баллов летальность в целом была ниже в группе церебролизина и к 100-му дню составила 10,5% в сравнении с летальностью в группе плацебо 20,2%, $p < 0,05$. Результаты исследования показали, что церебролизин достоверно создает предпосылки для ранней реабилитации при ишемичес-

ком инсульте и достоверно снижает летальность при инсульте.

Терапия церебролизином в восстановительном периоде инсульта

Barolin G.S. (1996) исследовал эффективность церебролизина в одноцентровом контролируемом исследовании, включавшем 100 пациентов, находящихся в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Пациентам проводилась терапевтическая гемодилюция в сочетании с терапией церебролизином в дозе 50 мл на протяжении 3 недель; контрольная группа включала 318 пациентов, которым проводилась только терапевтическая гемодилюция. В это исследование были включены пациенты, которые поступали в стационар не позднее, чем через 3 недели после развития инсульта. При обследовании пациентов применялась Нейрореабилитационная шкала Баролина (*Barolin Neurorehabilitation Scale*), оценивающая степень восстановления неврологических нарушений. Эта шкала позволяет оценивать как отдельные компоненты неврологических нарушений — очаговые симптомы (объем движения в конечностях, речь, прием пищи, тазовые функции, бдительность, интеллект, настроение) так и общие функциональные параметры (общий уровень двигательной активности, функциональная независимость в повседневной жизни (способность к самообслуживанию)). Церебролизин оказывал более выраженное терапевтическое воздействие на общие мозговые функции (социальный контакт, настроение) и независимость в повседневной жизни (способность к самообслуживанию), чем на очаговые неврологические нарушения (речь и двигательные функции). Отмечалась корреляция между терапевтическим эффектом церебролизина и временем, прошедшим между дебютом инсульта и началом терапии. Отмечено значительное улучшение исходов в случаях начала терапии через короткий промежуток времени после развития инсульта. Лечение церебролизином способствовало ускорению восстановления после инсульта. В этой исследуемой популяции пациен-

тов церебролизин в качестве дополнительной терапии оказывал более выраженный терапевтический эффект при локализации поражения в левом полушарии. Терапия церебролизином у пациентов с левосторонней локализацией инсульта приводила к достоверному ($p < 0,05$) уменьшению выраженности двигательного дефицита в нижних конечностях, нарушений речи, улучшению общих мозговых функций и независимости в повседневной жизни (способность к самообслуживанию) через 14 дней лечения, а также к улучшению когнитивных функций, социального контакта, и трудоспособности пациентов через 14 дней и через 21 день лечения. У пациентов с правосторонним инсультом было отмечено достоверное улучшение только по таким параметрам как способность к приему пищи и независимости в повседневной жизни (способность к самообслуживанию). В исследуемой популяции пациентов не было зарегистрировано побочных эффектов, связанных с терапией церебролизином.

Muresanu D. и соавт. (2011) провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое испытание («Церебролизин и восстановление после инсульта» — *Cerebrolysin and recovery after stroke — CARS*). В первой части исследования CARS приняли участие 207 человек, вторая часть исследования (200 человек) в настоящее время проводится в более чем 20 клинических центрах в России. Достоверный положительный эффект показан при оценке результатов по 7 шкалам: NIHSS, BI (индекс Бартела), ARAT (двигательная функция верхних конечностей), GV — оценка способности к ходьбе, шкала Рэнкин (*Rankin Scale*) — оценка повседневной активности, GGK — степень нарушения речи, GDS — оценка уровня депрессии самим пациентом. Наивысший уровень достоверности различий в контрольной группе и группе плацебо получен при сравнении оценок по шкалам Бартела и Рэнкин ($p < 0,0001$) в динамике (1-90 дни исследования).

Результаты исследования показали, что церебролизин достоверно улучшает клинические исходы на стадии реабилитации. С применением церебролизина реабили-

тационные мероприятия у пациентов, перенесших острый инсульт, достоверно более эффективны в сравнении с плацебо. При этом особенно успешно достигается главная цель реабилитации — восстановление повседневной активности и способности к самообслуживанию.

Геморрагический инсульт

В исследовании Shi Y. (1990) было включено 82 пациента с острым внутримозговым кровоизлиянием, подтвержденным при проведении компьютерной томографии. В процессе рандомизации пациенты были разделены на две группы — группы церебролизина и плацебо — по 41 пациенту в каждой группе. Все пациенты получали дегидратирующую, гемостатическую и поддерживающую терапию на протяжении 10-15 дней. Пациентам из группы церебролизина также проводились внутривенные инфузии церебролизина в дозе 30 мл. Оценка эффективности лечения производилась в соответствии с едиными международными стандартами. При оценке уменьшения выраженности функционального неврологического дефицита среднее значение составило -6.83537 ± 7.3094 в группе церебролизина и -1.2092 ± 12.4998 в группе плацебо, что доказывает терапевтическую эффективность церебролизина. Получены статистически значимые различия по эффективности терапии между группами пациентов, получающих церебролизин и плацебо ($t=2.2958$, $p<0,05$). Кроме того, выявлялось уменьшение показателей функционального неврологического дефицита, и улучшение активности в повседневной жизни, которое может служить отражением терапевтической активности препарата. Положительный терапевтический эффект выявлен у 68,29% пациентов, получавших церебролизин. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, терапевтический эффект выявлялся в 51,21% случаев и отсутствовал в 48,79% случаев. Статистический анализ полученных данных показал, что эффективность лечения была достоверно выше при терапии церебролизин, чем при терапии плацебо ($p<0,01$). Результаты данного исследования под-

тверждают эффективность терапии церебролизин при остром внутримозговом кровоизлиянии.

Важнагу О. и соавт. (2010) оценивали эффективность и безопасность церебролизина у пациентов с геморрагическим инсультом в проспективном, рандомизированном, двойном слепом, параллельно-групповом исследовании с двумя лечебными группами. В исследовании участвовало 100 пациентов (возраст — от 40 до 85 лет), и 96 (96%) из них завершили исследование. Пациенты прошли скрининг для включения исследования в течение 24 ч после развития инсульта и были рандомизированы в одну из двух групп — для введения церебролизина (51 пациент) или плацебо (49 пациентов). Церебролизин вводили внутривенно, ежедневно, в дозе 50 мл в день, в течение 10 дней. Эффективность оценивалась с помощью унифицированной неврологической шкалы инсульта (Unified Neurological Stroke Scale — NSS), индекса Бартела (BI), и теста SST (короткий синдромальный тест — *Syndrome Short Test*). Продолжительность исследования для каждого из пациентов составила 21 день. Результаты оценки показали преимущество церебролизина по исследуемым параметрам, однако, не достигающее статистически достоверных значений; на 10-й и на 21-й день исследования уменьшение размеров очага кровоизлияния было значительно больше выражено в группе церебролизина чем в группе плацебо. Авторы подчеркивают безопасность и хорошую переносимость церебролизина у пациентов с острым геморрагическим инсультом.

Преимущества церебролизина в лечении инсульта

Наиболее важной целью терапии церебролизин при инсульте является улучшение активности в повседневной жизни, что тесно взаимосвязано с восстановлением функций мозга у пациентов, перенесших инсульт. Терапевтическая эффективность церебролизина у пациентов, перенесших инсульт, была продемонстрирована в виде улучшения двигательных функций, индекса Бартела и общего состояния

пациентов (по шкале общего клинического впечатления). В клинических исследованиях продемонстрирована безопасность и отличная переносимость терапии церебролизином. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях побочные эффекты при приеме церебролизина встречались с той же частотой, что и на терапии плацебо. В отличие от других препаратов, церебролизин может применяться у пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием (Shi Y. и соавт., 1990). Таким образом, отличная переносимость церебролизина в сочетании с благоприятным терапевтическим эффектом препарата в отношении функционального восстановления и выживаемости пациентов указывает на то, что соотношение между предполагаемой пользой и риском при терапии церебролизином, безусловно, является положительным.

Таким образом, клинические исследования последних лет (Ladurner G., 2005; Muresanu D. и соавт., 2011; Heiss W.D. и соавт., 2012; Bornstein N., Poon W.S., 2012) подтверждают эффективность церебролизина в лечении ишемического инсульта — в острейшем, остром периоде и в периоде реабилитации (классы А, В, по данным доказательной медицины).

Эффективность церебролизина в лечении деменции

Сосудистая деменция и деменция альцгеймеровского типа — очень тяжелые заболевания, при которых эффективность применяемой в настоящее время терапии не высока. Терапия церебролизином характеризуется отчетливой эффективностью и безопасностью в лечении всех типов деменции.

Существуют исследования, проводимые по всем правилам GCP (Качественной Клинической Практики) — рандомизированные двойные слепые и плацебо-контролируемые мультицентровые исследования, проводимые в Австрии, Германии, Канаде, Коре и Китае, подтвердившие высокую эффективность церебролизина при деменции у взрослых пациентов, преимущественно при болезни Альцгеймера и со-

судистой деменции.

Результаты клинических исследований церебролизина в лечении деменции продемонстрировали выраженное в различной степени клиническое улучшение с применением стандартизированных и валидизированных оценочных шкал. Выявленное улучшение состояния пациентов было продемонстрировано в отношении улучшения общего состояния — по шкалам CGI (шкала общего клинического впечатления — *Clinical Global Impression Scale*) и шкале CIBIC (шкала для оценки клиницистом динамики состояния больного — *Clinician's Interview-Based Impression of Change*). Улучшение высших психических функций продемонстрировано по шкалам оценки когнитивных функций — ADAS-cog (Шкала оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала — *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*), MMSE (краткая шкала оценки психического статуса — *Mini-Mental State Examination*), SKT (Короткий синдромальный тест — *Syndrom Kurz test*), теста «прокладывания пути» (*Trail-Making test*). Также доказано улучшение уровня активности в повседневной жизни — NAI (Нюрнбергская возрастная опись — *Nuernberg- Alters-Inventar*), шкала DAD (Шкала оценки инвалидизации при деменции — *Disability Assessment for Dementia Scale*) при лечении церебролизином. Отмечалась положительная корреляция эффектов по каждому из этих параметров, что в совокупности позволяло продемонстрировать выраженное клиническое улучшение. Кроме того, клинические данные поддерживались результатами электрофизиологических методов исследования, включая данные ЭЭГ.

Симптоматические эффекты церебролизина, продемонстрированные в отношении различных параметров когнитивных функций и общего состояния пациентов, были выражены приблизительно в той же степени (0,25-0,45 баллов по шкале CGI (или CIBIC); 2-4 балла по шкале ADAS-cog), что и при терапии ингибиторами холинэстеразы. При прямом сравнении симптоматического эффекта выявляется более быстрое начало действия церебролизина (через 1 месяц, по сравнению с 3 мес. при ле-

чении холинергическими препаратами) Симптоматический эффект ингибиторов холинэстеразы прекращается сразу после прекращения лечения. Напротив, многочисленные исследования, включая исследование Panisset M. и соавт. (1999, 2002), Ruether E. и соавт. (1992, 1994, 1994, 2000, 2001, 2002), Alvarez X.A. и соавт. (2003), ясно продемонстрировали улучшение когнитивных функций и общего функционального состояния пациентов после лечения церебролизином. При этом улучшения когнитивных функций и настроения были настолько стойкими, что сохранялись более полугодом после проводимого курса лечения. Таким образом, церебролизин вызывает не только быстро развивающийся симптоматический эффект, но также и оказывает стабилизирующий эффект у пациентов с болезнью Альцгеймера и может замедлять прогрессирование когнитивных нарушений. Этот факт согласуется с данными о нейротрофическом действии церебролизина. Такой модифицирующий эффект («изменяющий течение заболевания») не обнаруживается при терапии холинергическими препаратами.

В исследовании Alvarez X.A. и соавт. (2006) изучалась эффективность и безопасность лечения болезни Альцгеймера с использованием церебролизина в трех дозировках (10, 30, 60 мл/день) на протяжении 24 недель. Всего в исследование были включены 279 пациентов. Лечение производилось по схеме: первые 4 недели — 5 инъекций (1 раз в день, два дня перерыв), далее — 8 недель (по 2 инъекции в неделю). Применение церебролизина достоверно улучшило результаты тестов, оценивающих когнитивные функции (ADAS Cog+) и общий эффект от лечения (CIBIC+). Различия по шкале ADAS Cog+ между группой плацебо и группой церебролизина в дозе 10 мл были статистически значимыми ($p=0,038$). Исследователи предполагают, что отсутствие статистической достоверности различий между результатами по шкале ADAS-Cog+ в группах церебролизина 30 и 60 мл и плацебо вызвано мягким успокаивающим эффектом больших доз церебролизина, маскировавшим улучшение когнитивных функций. Распределение

оценок по шкале CIBIC+ в группах, получавших по 10, 30 и 60 мл церебролизина, и в группе сравнения показало отсутствие улучшения и значительное ухудшением в группе плацебо в отличие от группы церебролизина. Достоверность различий в пользу церебролизина была доказана для всех применяемых доз препарата ($p<0,001$).

Клинические исследования последних лет (Alvarez X.A. и соавт., 2006; Gheht A.B. и соавт., 2011; Allegri R.F., Guekht A., 2012) подтверждают эффективность церебролизина в лечении сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (классы А, В, по данным доказательной медицины).

В метаанализе, включившем в себя 15 исследований клинической эффективности и безопасности церебролизина в лечении болезни Альцгеймера (1287 пациентов) и сосудистой деменции (1159 пациентов), были обобщены данные относительно влияния церебролизина на когнитивные функции при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях ЦНС (класс «А», уровень доказательности I). В частности, показано, что при лечении болезни Альцгеймера средней и среднетяжелой степени выраженности использование церебролизина достоверно улучшает оценки по шкалам ADAS-Cog и ADAS-Noncog в сравнении с группой плацебо. Динамика по шкале ADAS-cog+ на протяжении всего исследования была выше в группе церебролизина ($p<0,0001$). Также при подсчете относительного количества пациентов, ответивших на лечение по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+ оказалось, что суммарное количество «респондеров» в группе церебролизина в два раза превосходит количество «респондеров» из группы плацебо. Эти данные бесспорно свидетельствуют об эффективности церебролизина в лечении деменции (Allegri R.F., Guekht A., 2012).

Эффективность церебролизина у больных с черепно-мозговой травмой

Эффективность церебролизина также была продемонстрирована у больных с травмой головного мозга в эксперимен-

тальных и клинических исследованиях. Результаты терапии подтвердили уровни свободных радикалов: отмечено снижение этих показателей до нормального уровня к третьему дню терапии. Кроме того, результаты терапии были подтверждены с помощью методов вызванных потенциалов.

Результаты исследований показывают, что травматическое поражение как головного, так и спинного мозга, стимулирует экспрессию естественных нейротрофических факторов, ускоряющих процессы восстановления и регенерации, такие как аксональная регенерация, нейрональная пластичность и нейрогенез — считается, что эти процессы имеют решающее значение для дальнейшего восстановления после травмы. Нейропротективные эффекты церебролизина при экспериментально индуцированной травме спинного мозга показали, что церебролизин предотвращает апоптоз пораженных мотонейронов и ускоряет функциональное восстановление (Masliah E., Diez-Tejedor E., 2012).

В исследовании Wong G.K., Zhu X.L., Poon W.S. (2005) изучалась эффективность дополнительной терапии церебролизином при инициальной терапии черепно-мозговой травмы (ЧМТ), среднетяжелой или тяжелой степени. Через 6 мес. у 67% пациентов в группе церебролизина достигнут хороший результат лечения по шкале Глазго (*Glasgow Outcome Scale — GOS*). Исследуемая группа сравнивалась с пациентами с ЧМТ, сопоставимыми по возрасту, полу и баллу GCS при поступлении (информация из банка данных больницы). Церебролизин имел преимущество по эффекту лечения по сравнению ($p = 0,065$), хорошо переносился, выраженные побочные эффекты отсутствовали (Wong G.K., Zhu X.L., Poon W.S., 2005).

Однако в этих исследованиях было выявлено, что для достижения стойкого эффекта улучшения когнитивных функций, работоспособности и улучшения неврологических функций суточная доза церебролизина должна быть значительно увеличена по сравнению с дозировками, одобренными к применению 20 лет назад (от 2,5 до 5 мл на кг массы тела в сутки).

Эффективность церебролизина в педиатрической практике

Сохраняя стойкие позиции на фармацевтическом рынке уже более 30 лет, церебролизин, в большей степени применялся при неврологической патологии у взрослых, в то же время, многие его уникальные свойства побудили врачей-педиатров и детских неврологов обратиться к оценке показаний и эффективности препарата у детей. В последние годы значительно расширяются показания к применению церебролизина в детской практике, при различных заболеваниях нервной системы.

Применение церебролизина в лечении перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии

Клиническая эффективность церебролизина у детей подтверждена в работах российских авторов (Медведев М.И. и соавт., 2007, 2008, 2009) на основании исследования недоношенных детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением мозга, в том числе, в схеме реабилитации больных с ДЦП и акушерскими парезами.

М.И. Медведев и соавт. (2009) провели лечение церебролизином в монотерапии у 20 недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней степени тяжести. Эффективность лечения оценивалась по данным клинического наблюдения с использованием шкалы балльной оценки «Infanib» и динамики становления показателей биоэлектрической активности головного мозга с использованием метода ЭЭГ. В исследование включен 41 недоношенный ребенок с ведущим клиническим синдромом угнетения, дети были разделены на две группы: основная ($n = 20$) и контрольная группы ($n = 21$). Критерием исключения из исследования были судороги или эпилептиформная активность на ЭЭГ. Лечение церебролизином в виде монотерапии начинали по достижении пациентами скорректированного возраста (СВ) 40 недель от зачатия (календарный или паспортный их возраст составлял от 28 до 42 дней в зави-

симости от срока гестации). Церебролизин вводили в дозе 0,1 мл в сутки в течение первых 3 суток лечения, затем в дозе 0,1 мл/кг/сутки в течение последующих дней. Общая продолжительность курса лечения составляла 20 дней. Во время терапии церебролизином прием других ноотропных препаратов исключали. Детям контрольной группы проводили лечебный массаж, гимнастику. Две группы были сопоставимы по половому составу, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар. На фоне лечения (при повторном осмотре в 44 недели) средний балл по шкале «Infanib» у детей основной группы был достоверно выше ($p = 0,048$), чем у детей контрольной группы, что показывало достоверное улучшение на фоне терапии церебролизином.

В результате проведенного исследования, по сравнению с контрольной группой недоношенных детей с аналогичным поражением головного мозга, не получавших лечение церебролизином, выявлено, что после проведения лечения достоверно улучшались показатели мышечно-постурального тонуса и рефлексов, а так же нормализовались показатели становления биоэлектрической активности головного мозга. Данные динамического исследования ЭЭГ подтвердили ускорение созревания головного мозга по показателям формирования основного ритма новорожденных детей. Ни в одном из случаев церебролизин не вызывал ухудшение параметров ЭЭГ. Авторы рекомендуют следующую схему лечения церебролизином гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей в раннем восстановительном периоде в СВ 40 недель: в первые 3 дня назначается доза 0,1 мл в сутки, препарат вводится внутримышечно в утренние часы, в виде монотерапии. В последующие дни доза рассчитывается 0,1 мл/кг массы тела в сутки, препарат вводится также внутримышечно в утренние часы, в виде монотерапии. Курс составляет от 20 до 30 дней. Необходимым условием является исключение судорог или эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Е.В. Серкина и соавт. (2008) исследовали действие церебролизина (0,1 мл на 1 кг массы тела, 10 инъекций через день) на ряд

показателей аутоиммунитета (уровни FasL, Fas, металлотioneина-1) в группе из 20 новорожденных в возрасте 1 мес. с ишемическими поражениями ЦНС и 20 здоровых детей. Применение церебролизина оказывало нормализующее действие на состояние Т-лимфоцитов (увеличение Fas, уменьшение FasL, $p < 0,001$) и активировало антиоксидантную защиту через увеличение уровня мРНК металлотioneина-1. Авторы установили, что нормализация аутоиммунитета способствует снятию отека и улучшению кровообращения в пораженных ишемией участках мозга.

Церебролизин в лечении последствий черепно-мозговой травмы у детей

Работы коллектива авторов (Н.Н. Заваденко, Л.С. Гузилова, А.Ф. Изнак и Е.В. Изнак) по применению церебролизина в лечении последствий тяжелой черепно-мозговой травмы.

Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С. (2008, 2010) опубликовали результаты применения церебролизина для лечения отдаленных последствий черепно-мозговой травмы у 30 подростков 12–19 лет с преимущественно астенической симптоматикой, 1–5 лет назад перенесших тяжелую ЧМТ с ушибом головного мозга. Всего в исследование было включено 76 подростков 12–18 лет, которые были разделены на 3 группы, в течение 1 месяца получавшие лечение церебролизином, пирацетамом или магне-В6 соответственно. Для изучения динамики функционального состояния головного мозга применяли методы количественной ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов. Церебролизин вводили в течение 30 дней по 0,1 мл на кг веса/сутки, внутримышечно. У 77% пациентов отмечена позитивная динамика функционального состояния головного мозга в виде появления на ЭЭГ альфа-ритма в затылочных отведениях или увеличения его спектральной мощности, нормализации частотных параметров альфа-ритма, уменьшения спектральной мощности медленноволновой ЭЭГ-активности, а также сокращения пиковой латентности волны P300, что ассоциировалось с улучшением общего клинического состояния пациентов и психометрических показателей внимания и памяти.

Церебролизин в лечении синдрома гиперактивности с дефицитом внимания

Заваденко Н.Н. и соавт. широко применяют церебролизин в лечении минимальных мозговых дисфункций у детей (2000, 2002, 2005).

В 2000 году Н.Н. Заваденко и соавт. опубликовали результаты применения церебролизина у 42 детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Всего было обследовано 160 детей с СДВГ в возрасте от 7 до 10 лет. В открытом контролируемом исследовании дети с СДВГ были разделены на шесть групп, в каждой из которых проводился курс лечения в течение одного месяца в виде монотерапии. В четырех группах детям с СДВГ назначался один из ноотропов: 42 ребенка получали церебролизин, 27 — пирацетам, 20 — фенибут, 22 — комбинированный препарат инстенон. В группе сравнения 18 детям назначался сонапакс (производное фенотиазина). В контрольной группе 31 ребенок принимал поливитамины пиковит в низких дозах. С целью оценки эффективности лечения все пациенты проходили двукратное обследование: непосредственно перед началом лечения (день 0) и в день его окончания (день 30). Эффективность оценивалась с использованием специально разработанной комплексной методики, включавшей нейропсихологическое исследование, клиническое исследование, анкетирование родителей, неврологический осмотр и ЭЭГ. При индивидуальной оценке положительными результатами лечения считались в тех случаях, когда у ребенка существенно улучшались характеристики поведения, моторики, памяти, а также результаты выполнения не менее двух из четырех заданий на внимание при отсутствии ухудшения результатов в двух остальных. При лечении церебролизинном улучшение состояния было достигнуто у 60% детей с СДВГ, пирацетамом — 48%, фенибутом — 50%, инстенон — 59%. На фоне терапии сонапаксом (группа сравнения) положительная динамика отмечалась у 22% детей с СДВГ, поливитаминами (контрольная группа) — только у 10%. У остальных пациентов существенных изменений состояния в ходе проведенного лечения не обнаружи-

валось. Что касается положительной динамики у 10% детей контрольной группы, то, по мнению авторов, данный факт мог обуславливаться свойственными клинике СДВГ некоторыми колебаниями выраженности симптомов на протяжении времени. Согласно результатам анкетирования родителей с помощью структурированного опросника С.К. Connors, общее улучшение поведения детей с СДВГ оценивались по пяти шкалам: «импульсивность-гиперактивность», «проблемы поведения», «тревожность», «трудности обучения», «психосоматические жалобы». В группе, получавшей лечение церебролизином (в отличие от других препаратов) было отмечено достоверное улучшение балльных оценок по всем пяти шкалам. Таким образом, лечение церебролизином эффективно по максимальному количеству оцениваемых критериев и у большей доли детей по сравнению с другими препаратами. Положительным влиянием на поддерживаемое внимание обладали все ноотропы, но в большей степени данный эффект проявлялся при лечении церебролизином и инстенон. В целом, положительное действие препаратов ноотропного ряда подтверждено у 50-60% детей с СДВГ. Изменения биоэлектрической активности мозга у детей с СДВГ на фоне лечения ноотропными препаратами в целом характеризовались положительной направленностью, которая была наиболее отчетливой среди пациентов с хорошим эффектом терапии по данным клинического и психологического обследования (Заваденко Н.Н. и соавт., 2000).

Церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей

Зыков В.П., Новикова Е.Б., Швабрина Т.В. (2012) применяли церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей. В исследование были включены 30 больных тиком и синдромом Туретта. Основными критериями включения больных в исследование являлись зависимость дебюта или обострения тикозных гиперкинезов от инфекции верхних дыхательных путей, отягощенный аллергоанамнез, а также резистентность к проводимой ранее терапии. Выделено 3 группы, каждая из кото-

рых включала 10 пациентов: 1 группу составили больные распространенным тиком (6 пациентов) и синдромом Туретта (4 пациента). На момент госпитализации отмечалось возобновление или усиление тиков. Церебролизин назначался в качестве монотерапии. Вторая группа включала пациентов с распространенным тиком, которые получали комплексную терапию церебролизином и клоназепамом. Третью группу составили больные синдромом Туретта, церебролизин назначали в сочетании с тиапридом. В исследовании также участвовали 2 группы сравнения: в одну вошли пациенты, получавшие монотерапию клоназепамом, а в другую – тиапридом. Церебролизин вводился внутримышечно, в разовой дозе 1,0 мл на 10 кг веса, на курс 10–15 инъекций. Для оценки эффективности терапии использовался подсчет тиков за 20 минут до и после лечения. Катамнестическое наблюдение больных проводили через 6 мес. после введения церебролизина. Сравнительный анализ эффективности лечения распространенного тика клоназепамом и клоназепамом в сочетании с церебролизином, выявил более высокие результаты при включении в терапию церебролизина; использование церебролизина в комплексном лечении синдрома Туретта значительно повышало эффективность терапии. Авторы предполагают, что терапевтический эффект связан с антигипоксическим и антиоксидантным действием церебролизина. Церебролизин влияет на процессы перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления, играющих важную роль в обмене дофамина и определяющих активность его рецепторов. Нарушение антиоксидантной среды на уровне дофаминовых рецепторов изменяет метаболизм нейромедиаторов и удлиняет его инактивацию, что, в свою очередь, приводит к перевозбуждению корковых отделов и снижению тормозного влияния на подкорково-стволовые структуры. Перекисное окисление липидов также выполняет универсальные гомеостатические функции, регулирует состояние эндокринных, нейрорефлекторных, иммунологических механизмов, участвует в адаптации организма к неблагоприятным факторам

среды. Доза церебролизина в данном исследовании (1,0 мл на 10 кг веса) в среднем составляла 5,0 мл в сутки, при однократном введении. Отмечена хорошая переносимость терапии, побочные эффекты отсутствовали. Таким образом, авторы рекомендуют указанную дозу в качестве терапевтической (Зыков В.П., Новикова Е.Б., Швабрина Т.В., 2012). По данным Н.Н. Заваденко и соавт. (2002), применение церебролизина в комплексной терапии синдрома Туретта целесообразно в тех случаях, когда тиковая симптоматика сочетается с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ). Исследования, проведенные Н.Н. Заваденко и соавт. (2002), выявили существенное улучшение показателей, характеризующих гиперактивность, тревожность, учебные и психосоматические проблемы, а также поведение в целом.

Кроме того, в отечественной и зарубежной литературе встречаются работы, доказывающие эффективность церебролизина в лечении частичной атрофии зрительных нервов у детей. Гусева М.Р. (2010) включила в исследование 646 детей в возрасте от 8 недель до 18 лет. Церебролизин вводили внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг ежедневно и ретробульбарно в дозе 0,3–0,5 мл. Был продемонстрирован положительный эффект церебролизина, особенно в сочетании с последующей стимуляцией зрительных нервов.

Также церебролизин применяется с хорошим эффектом в комплексной терапии аутизма (Башина В.М. и соавт., 2010). В исследовании участвовало 25 пациентов с аутистическим расстройством в возрасте от 3 до 8 лет (средний возраст 5 лет 11 мес.). Пациенты получали два курса терапии (15 внутримышечных инъекций церебролизина в дозе 1,0 через день) с 2-месячными интервалами и базовую антипсихотическую терапию с использованием типичных нейролептиков в возрастных дозах. Продолжительность исследования составила 180 дней. Статистически значимое улучшение было достигнуто после первого курса церебролизина у 38% пациентов, после 2-го курса – более чем в 50% случаях и в конце периода катамнестического наблюдения (180-й день) – у 71% пациентов. Ухудшения симптоматики не было получено ни в одном из случаев.

Таким образом, церебролизин эффективен и хорошо переносится при широком спектре заболеваний нервной системы, в том числе, и в детской практике. Уникальные свойства препарата и его хорошая переносимость приводит к тому, что возможности применения препарата

все более и более расширяются. В том числе, церебролизин может с успехом применяться для лечения гипоксически-ишемических поражений мозга, при невропатиях, а также в дополнительной терапии детского церебрального паралича и миопатии.

Библиография

1. Гребенникова О.В., Дегтярева М.Г., Медведев М.И., Рогаткин С.О. «Влияние терапии препаратом, содержащим низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, на спектральные характеристики ЭЭГ спокойного сна у недоношенных детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС» // «Вопросы практической педиатрии». — 2008. — т. 3. — №. 5 — С. 19.
2. Гребенникова О.В., Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Медведев М.И. «Влияние «Церебролизина» на формирование ЭЭГ-паттерна сна у недоношенных детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС» // «Вопросы практической педиатрии». — 2007. — т. 2. — №. 5 — С.16.
3. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б., Скворцова В.И., Богомолова М.А., Селихова М.В. Клинико-нейропсихологическое исследование Церебролизина // Журн. неврол психиатр. — 1994. — 94(1). — 9-13.
4. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. — М., 2005. — 256 с.
5. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Григорьева Н.В. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: современные подходы к фармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2, №2.
6. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Румянцева М.В., Петрухин А.С. Церебролизин в лечении минимальных мозговых дисфункций у детей IV . Международный Симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». — М., 2002. — С, 66–79,
7. Зыков В.П., Новикова Е.Б., Швабрина Т.В. Церебролизин в лечении тиковых гиперкинезов у детей // РМЖ. — 2012. — № 33.
8. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С. Нейрофизиологические показатели пластичности ЦНС в динамике терапии последствий черепно-мозговой травмы у подростков // Физиология человека
9. Изнак Е. В., Изнак А. Ф., Панкратова Е. А., Заваденко Н.Н., Гузилова Л. С. Гузилова Ю. И. Электрофизиологические корреляты эффективности ноотропной терапии последствий черепно-мозговой травмы у подростков // Журн неврол психиатр. — 2010. — № 5. — С. 27-32.
10. Кемалов А.И., Заваденко Н.Н., Петрухин А.С., Мусапарбекова А.Ж. Оценка эффективности церебролизина при лечении последствий закрытой черепно-мозговой травмы у детей// Церебролизин: фармакологические эффекты и место в хирургической практике. — М., 2002. — С. 80-89.
11. Медведев М.И., Рогаткин С.О., Горбунов А.В., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Потапова О.В., Морозова Е.Н. Оптимизация лечения перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей // Журнал «Трудный пациент». — 2009. — № 8-9.
12. Медведев М.И., Рогаткин С.О., Гребенникова О.В., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В., Потапова О.В., Морозова Е.Н., Милева О.И. «Применение «Церебролизина» в терапии гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных детей» // «Вопросы практической педиатрии». — 2007. — т. 2. — №. 5. — С. 27.
13. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Сотникова Н.Ю., Никонов А.А. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. Т. 108. — № 11.— С. 62-66.
14. Скворцова В.И. и соавт. Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности Церебролизина у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврол. психиатр. — 2006. — вып.16, «Инсульт» приложение к журналу. — С. 41-45.
15. Скворцова В.И. и соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина в лечении острого ишемического инсульта // Журн. неврол. психиатр. — 2004. — вып.11, «Инсульт» приложение к журналу. — С. 51–5.
16. Allegri R.F., Guekht A. Cerebrolysin Improves Symptoms And Delays Progression In Patients With Alzheimer's Disease And Vascular Dementia // Drugs of Today. — 2012. — V. 48(Supplement A). — P. 25-41.
17. Alvarez X.A., Sacabelos R., Sampedro C., Couceiro V., Alexandre M., Vargas M., Linares C., Granizo E., Garcia-Fantini M., Baurecht W., Doppler E., Moessler H. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil // Curr Alzheimer Res. — 2011. — V. 8(5). — P. 583-91.

18. Alvarez X.A., et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Eur J Neurol.* — 2006. — V. 13(1). — P. 43-54.
19. Bornstein N., Poon W.S. Accelerated recovery from acute brain injuries: clinical efficacy of neurotrophic treatment in stroke and traumatic brain injuries // *Drugs Today (Barc).* — 2012. — V. 48 Suppl A. — P. 43-61.
20. Bajenaru O., Tiu C., Moessler H., Antochi F., Muresanu D., Popescu B.O., Novak P. Efficacy and safety of Cerebrolysin in patients with hemorrhagic stroke // *J Med Life.* — 2010. — V. 3(2). — P. 137-143.
21. Gershman R.N., Vasilenko M.A. Use of cerebrolysin and ATP in treating infantile cerebral paralysis // *Pediatr Akus Ginekol.* — 1975 Jan-Feb;(1). — P. 22-3.
22. Gheht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E. I. on behalf of the Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* — 2010. — V. 20(4). — P. 310-8.
23. Guseva M.R. Neuropeptides in the treatment of optic nerve atrophy in children // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* — 2010. — V. 110(4). — P. 37-40.
24. Haffner Z., Javor L., Windisch M., Gmeinbauer R. Cerebrolysin in acute ischemic stroke. 31st International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education. — Szeged, Hungary, 1999.
25. Haffner Z. Efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke. Final Study Report. — 2000. — 1-34.
26. Haffner Z., Javor L., Windisch M., Gmeinbauer R. Cerebrolysin in acute stroke // *Cephallag Hungr.* — 1999. — P. 52-53.
27. Heiss W.D., et al. Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial // *Stroke.* — 2012. — V. 43 (3). — P. 630-6.
28. Herrschaft H. Wirksamkeit von Cerebrolysin bei akutem ischamischem Hirninfarkt. Integrierter klinischer Studienbericht. — 1998. — P. 1-74.
29. Koppi S., Barolin G.S. Hemodilution therapy with neuron metabolism specific therapy in ischemic stroke—encouraging results of a comparative study // *Wien Med Wochenschr.* — 1996. — V. 146(3). — P. 41-8.
30. Ladurner G., et al. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial // *J Neural Transm.* — 2005. — V. 112. — P. 415-428.
31. Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders // *Drugs Today (Barc).* — 2012. — V. 48 Suppl A. — P. 3-24.
32. Muresanu D., et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II clinical study. Clinical Study Report, May 2011
33. Muresanu D.F., Alvarez X.A., Moessler H., Novak P.H., Stan A., Buzoianu A., Bajenaru O., Popescu B.O. Persistence of the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG slowing in vascular dementia patients: results of a 3-month extension study // *J Neurol Sci.* — 2010. — V. 299(1-2). — P. 179-83.
34. Panisset M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent // *J Neural Transm.* — 2002. — V. 109— P. 1089-1104.
35. Radzivil M.G., Bashina V.M. An effect of long-term cerebrolysin therapy in combination with neuroleptics on behavioral and cognitive disturbances in endogenous childhood autism // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* — 2006. — V. 106(2). — P. 21-5.
36. Rockenstein E., Ubhi K., Pham E., Michael S., Doppler E., Novak P., Inglis C., Mante M., Adame A., Alvarez X.A., Moessler H., Masliah E. Beneficial effects of a neurotrophic peptidergic mixture persist for a prolonged period following treatment interruption in a transgenic model of Alzheimer's disease // *J Neurosci Res.* — 2011. — V. 89(11). — P. 1812-21.
37. Ruether E., Alvarez X.A., Rainer M., Moessler H. 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.* — 2002. — V. 62. — P. 265-75.
38. 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., 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. — V. 16(5). — P. 253-63.
39. Shi Y., Ding S., Deng B., Wang Q. Clinical studies with Cerebrolysin in the treatment of acute cerebral hemorrhage. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases.* — 1990. — V. 16/4. — P.228-230.