

Rola cerebrolizyny w neuroprotekcji i neuroregeneracji — przegląd piśmiennictwa

Małgorzata Wiszniewska¹, Anna Członkowska²

¹Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica w Pile

²II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Neuroprotekcja oznacza działania, zwłaszcza stosowanie substancji/leków, których celem jest utrzymanie w możliwie optymalnym stanie struktury i/lub funkcji neuronów, gdy wskutek chorób lub urazów czaszkowo-mózgowych następuje ich uszkodzenie. Po uszkodzeniu mózgowia, niezależnie od przyczyny, dochodzi do stresu oksydacyjnego, dysfunkcji mitochondriów, agregacji białek patologicznych i rozwija się aseptyczne zapalenie neuronalne, co doprowadza do apoptozy. Podczas procesów uszkadzających tkanki mózgu są uwalniane substancje neurotroficzne, które pobudzają endogenne procesy naprawcze. Cerebrolizyna — związek złożony z neuropeptydów o małej masie cząsteczkowej i wolnych kwasów aminowych otrzymanych z oczyszczonych białek mózgu świni — wykazuje właściwości podobne do endogennych neurotrofin biorących udział w neuroprotekcji i neuroregeneracji. Cerebrolizyna korzystnie wpływa na proces zdrowienia w udarach mózgu, po urazach czaszkowo-mózgowych i jest stosowana w leczeniu otępienia. Dzięki plejotropowej aktywności, między innymi, zmniejsza odkładanie się patologicznych białek — β -amyloidowego i *tau*, hamuje reakcję zapalną i ogranicza syntezę wolnych rodników. Korzystnie wpływa na funkcje poznawcze, aktywność dnia codziennego, zmniejsza zaburzenia neuropsychiatryczne, a także może odgrywać pozytywną rolę w przebiegu rehabilitacji neurologicznej. Jako lek dobrze tolerowany może znaleźć zastosowanie w leczeniu wspomagającym różnych schorzeń neurologicznych, w których dochodzi do apoptozy komórek nerwowych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (3): 114–122

Słowa kluczowe: apoptoza, neuroprotekcja, neuroregeneracja, cerebrolizyna, neuroplastyczność

Teoretyczne podstawy neuroprotekcji i neuroregeneracji

Farmakologiczne interwencje w procesach endogennych (neurodegeneracyjnych) lub egzogennych (uraz, udar mózgu) służą dwóm zasadniczym celom — działaniu neuroprotektynemu i działaniu wspomagającemu endogenne procesy naprawcze. Neuroprotekcja oznacza wszelkie działania, zwłaszcza stosowanie substancji/leków, których celem jest utrzymanie w możliwie optymalnym stanie struktury i/lub funkcji neuronów w przypadkach, gdy wskutek chorób czy urazów czaszkowo-mózgowych dochodzi do ich uszkodzenia [1]. Neuroprotekcja naturalna jest endogennym procesem neurobiologicznym, który obejmuje wszystkie mechanizmy skierowane bezpośrednio przeciw czynnikom uszkadzającym komórki [2]. Z neuroprotekcją wiąże się neuroplastyczność, czyli trwałe przystosowanie się aktywności mózgu do nowych, zmienionych chorobowo warunków dzięki pobudzeniu białek strukturalnych komórki, wytwarzaniu odgałęzień dendrytycznych, remodelingowi naczyń i synaptoogenezie [3].

Po uszkodzeniu mózgowia, niezależnie od przyczyny, dochodzi do stresu oksydacyjnego, dysfunkcji mitochondriów, agregacji białek patologicznych i rozwija się aseptyczne zapalenie neuronalne [4, 5]. Stres oksydacyjny polega na braku równowagi między generowaniem reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) a zdolnościami antyoksydacyjnymi komórek. W komórce zwiększa się stężenie wolnych rodników, co powoduje denaturację i agregację białek. W procesie peroksydacji uszkodzeniu ulegają

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Małgorzata Wiszniewska
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica
ul. Rydygiera 1, 64-920 Pila
e-mail: mpwisz@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 3, 114–122
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2014 Via Medica

także lipidy, węglowodany i nukleotydy. Indukuje to zmiany w strukturze DNA, co w rezultacie prowadzi do mutacji [6]. Pojawiają się w nadmiarze takie substancje, jak na przykład glutaminian, które wykazują toksyczne działanie w stosunku do komórek nerwowych; jest to tak zwana ekscytotoksyczność. Nadmiar glutaminianu, oddziałując na receptory N-metyl-D-asparaginianowe (NMDA), powoduje ich zwiększoną i przetrwałą aktywność. W stanie równowagi fizjologicznej aktywność receptorów NMDA kontroluje napływ jonów wapnia do komórki, aby wewnątrz komórki nie było jego nadmiaru. Wówczas zarówno aktywność komórki nerwowej, jak i synaps jest prawidłowa. W przypadku nadmiernej aktywności receptorów NMDA do komórki wpływają w sposób niekontrolowany zwiększone ilości wapnia i nadmiernie aktywują system kalpainy, głównie m-kalpainę. To z kolei powoduje wzmożoną proteolizę, dysfunkcję mitochondriów i w rezultacie śmierć komórki zależną od receptorów NMDA. Dochodzi do apoptozy, która w przeciwieństwie do martwicy jest procesem aktywnym (ang. *active cell death*), wymagającym wysokoenergetycznego związku, jakim jest adenozyntrifosforan (ATP, *adenosine triphosphate*) [2, 5, 7, 8]. Proces zapalny, który rozwija się podczas uszkodzenia tkanek mózgu, jest widoczny głównie w obszarze granicznym (*borderline*) między obszarem prawidłowo funkcjonującym a tym, gdzie toczy się proces uszkodzający (niedokrwienie, uraz, zmiany degeneracyjne). Uważa się, że ten stan zapalny odgrywa ważną rolę w inicjacji neuroprotekcji i neuroplastyczności, angażując między innymi komórki mikrogleju i astrocyty [9, 10]. Dochodzi do aktywacji komórek immunologicznych, które produkują i uwalniają czynniki neurotroficzne [2, 5]. Substancje neurotroficzne, inaczej zwane neurotrofinami (NTF, *neurotrophic factors*), są syntetyzowane bezpośrednio po uszkodzeniu mózgu i wpływają pozytywnie na miejscową odpowiedź immunologiczną oraz pobudzają endogenne procesy naprawcze. Utrzymują one prawidłową ekspresję neuronalnego DNA, pełnią rolę cząsteczek sygnalizacyjnych w różnych procesach komórkowych i wpływają korzystnie na transport aksonalny, aktywność i funkcjonowanie synaps oraz na astrocyty. Regulują neurogenezę, pobudzają neuroplastyczność i dojrzewanie komórek nerwowych, a więc przyczyniają się do procesów neuroregeneracyjnych [11–13].

Po uszkodzeniu mózgowia próbowano stosować różne substancje o potencjalnym działaniu neuroprotekcijnym, takie jak: antagoniści glu-

taminianu, antyoksydanty, substancje przeciwzapalne i inne, które ograniczają zarówno stres oksydacyjny, jak i toksyczne oddziaływania niekorzystnych metabolitów [4, 5]. Związki uważane za neuroprotekcyjne podawano chorym z udarem mózgu, procesami neurozwyrodnieniowymi przebiegającymi z otępieniem, po urazie czaszkowo-mózgowym. Mimo szerokiej, głównie teoretycznej, wiedzy na temat neuroprotekcji oraz wielu badań klinicznych do tej pory nie udało się udowodnić neuroprotekcijnego działania stosowanych leków [5, 14]. Coraz większe zainteresowanie budzi natomiast mechanizm pobudzania endogennych mechanizmów naprawczych, czyli działanie neuroregeneracyjne [5].

Przeprowadzono liczne badania eksperymentalne oraz obserwacje kliniczne, w których analizowano zachowanie się mikrogleju, produkcję cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych oraz oceniano ochronne działanie różnych NTF w uszkodzeniu mózgowia. W modelach ostrego niedokrwienego uszkodzenia tkanki nerwowej podanie NTF: czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) i neurotrofin NT-4, NT-5, zmniejszało obszar zawału [5]. Wykazano, że podczas uszkodzenia tkanek mózgu dochodzi do aktywacji mikrogleju i uwalniania cytokin przeciwzapalnych, takich jak: antagoniści receptorów interleukiny 10 (IL-10) i interleukiny 1 (IL-1), czynnik wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*) i inne NTF. Z jednej strony zaobserwowano, że większa zawartość NGF w płynie mózgowo-rdzeniowym i antagonistów receptorów IL-1 w mózgu wiązała się z większą poprawą po urazie mózgu [15, 16]. Z drugiej jednak strony mikroglej aktywowany po urazie mózgu, oprócz cytokin przeciwzapalnych, produkuje także cytokiny prozapalne (np. czynnik martwicy nowotworów α [TNF α , *tumor necrosis factor α*], interleukina 1 β [IL-1 β], interleukina 6 [IL-6], interleukina 8 [IL-8]), tlenek azotu i nadtlenki, które z kolei wyzwalają mechanizmy prowadzące do wtórnego uszkodzenia mózgu. U dzieci z urazami czaszkowo-mózgowymi podwyższone stężenie IL-6 w surowicy krwi wiązało się z rozwojem większego obrzęku mózgu i gorszym rokowaniem [5, 17, 18]. W doświadczalnym uszkodzeniu mózgu u myszy podanie czynników troficznych osłabiających działanie IL-1 β ograniczało obrzęk, utratę komórek i wpływało korzystnie na proces uczenia się. W innych badaniach wykazano, że czynniki troficzne BDNF i NGF charakteryzują się wysokim powinowa-

ctwem do receptorów kinazy tyrozynowej (Trk, *tyrosine kinase receptors*) B i A, które aktywują szlaki sygnalizacyjne wewnątrz komórki. Wpływa to korzystnie na jej żywotność oraz plastyczność synaps. Z kolei NTF — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), także poprzez receptory kinazy tyrozynowej flt-1 (VEGF-R1) i flk-1 (VEGF-R2), bierze udział w angiogenezie [19]. Angiogeneza z kolei powoduje przebudowę (remodeling) naczyń oraz stymuluje mitozę komórek astrogleju, naprawę uszkodzonej bariery krew–mózg (BBB, *blood–brain barrier*) i ekspresję czynnika wzrostu (GF, *growth factor*) [20, 21]. Podanie egzogenne-go VEGF do układu komorowego mózgu myszy po urazie mózgowym zwiększało angiogenezę i neurogenezę, z jednoczesnym zmniejszeniem objętości uszkodzonej tkanki nerwowej i gleju [22]. Innymi peptydami odgrywającymi istotną rolę w procesach naprawczych mózgu są kinaza syntazy glikogenu 3β (GSK- 3β , *glycogen synthetase kinase 3 β*) oraz kinaza fosfatidyloinozytolu 3 (PI3K, *phosphatidylinositol 3 kinase*). Pełnią one kluczową rolę w regulacji aktywności neuronów, powodując zmniejszenie produkcji białka β -amyloidowego (A β) i hiperfosforylacji białka *tau* oraz zwiększając zużycie glukozy przez komórkę. Wpływa to korzystnie na funkcje poznawcze, pamięć, przeżywalność neuronów i procesy uczenia się, poprawia funkcje czuciowo-ruchowe po uszkodzeniu mózgu [5, 12, 23].

W pierwszych 7–10 dniach po uszkodzeniu mózgu dochodzi między innymi do zaburzeń endokrynych — obniża się stężenie hormonów przysadki, wzrastają stężenia estradiolu i testosteronu. Zaobserwowano, że utrzymywanie się podwyższonego stężenia hormonów płciowych dłużej niż 7–10 dni wiązało się z większym deficytem neurologicznym oraz wzrostem umieralności zarówno kobiet, jak i mężczyzn po ciężkim urazie mózgu [24]. Z kolei hormonowi wzrostu (GH, *growth hormone*) i sygnalizacyjnej proteinie — insulinopodobnemu czynnikowi wzrostu 1 (IGF-1, *insulin like growth factor 1*) przypisuje się działanie neuroprotekcjne, wspierające neuroplastyczność i wpływające korzystnie na procesy regeneracyjne komórek nerwowych. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 działa na receptory pobudzające PI3K/Akt lub pMAPK/ERK, które biorą udział w transporcie mediatorów regulujących do wnętrza komórki. Mediatorzy te i ich receptory znaleziono u gryzoni w różnych strukturach mózgu — hipokampie, korze, istocie

białej podkorowej i naczyniach korowych [5, 23, 25–27]. Na podstawie badań doświadczalnych ustalono, że niskie stężenia GH i IGF-1 we krwi wiążą się z utratą komórek hipokampa i deficytem pamięci przestrzennej, natomiast zmniejszone stężenie samego GH jest związane z przetrwałym procesem zapalnym mózgu [23, 25–29].

Procesy związane z uszkodzeniem mózgu i procesy naprawcze toczą się równolegle, oddziałując na siebie nawzajem. Uczestniczą w nich zarówno cytokiny zapalne wykazujące aktywność ekscytotoksyczną, jak i NTF działające ochronnie na neurony.

W procesach neuroprotekcji i neuroregeneracji bierze udział wiele substancji troficznych, których cechą charakterystyczną jest aktywność plejotropowa. Zwiększają one przeżywalność komórek, regulują angio- i neurogenezę, zwiększają neuroplastyczność. Działania te wpływają korzystnie na zachowanie jednostek neuronaczyniowych. Zadaniem neuroprotekcji jest więc ochrona mózgu poprzez zahamowanie lub spowalnianie procesów patologicznych, niedopuszczanie do wtórnych uszkodzeń, które mogą powstawać wiele miesięcy, a nawet lat po uszkodzeniu pierwotnym, oraz ograniczanie apoptozy.

Neurobiologiczne podstawy działania cerebrolizyny

Cerebrolizyna jest lekiem stosowanym od ponad 30 lat, najczęściej po urazach czaszkowo-mózgowych. W ostatnich latach opublikowano wyniki badań, które mogą sugerować neuroprotekcjne i neuroregeneracyjne działanie tego leku [11]. Jest to związek złożony z neuropeptydów o małej masie cząsteczkowej (< 10 kDa) i wolnych kwasów aminowych otrzymywanych z oczyszczonych białek mózgu świni. Wykazuje właściwości podobne do endogennych NTF [5, 12]. Dzięki małej masie cząsteczkowej może przechodzić przez BBB [12]. Jednocześnie uszczelnia BBB i barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy, przeciwdziałając przesiękowi płynu mózgowo-rdzeniowego i zmniejszając tym samym obrzęk mózgu. Cerebrolizyna moduluje aktywność kinaz proteinowych, *in vitro* zmniejsza o około 60% aktywność naturalnych enzymów komórkowych z grupy kalpajny, które odgrywają kluczową rolę w apoptozie komórek. Obniżenie aktywności kalpajny ogranicza rozmiary uszkodzenia tkanek mózgu w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób o różnej etiologii oraz urazów [5, 23]. Ponadto cerebrolizyna obniża stężenie IL-1 β w hodowlach komórek mikrogleju

stymulowanych lipopolisacharydem (LPS), co świadczy o właściwości hamowania reakcji zapalnej. Istotnie ogranicza też syntezę wolnych rodników, 2,3-dihydroksybenzoesanu (2,3-DHBA) i 2,5-dihydroksybenzoesanu (2,5-DHBA), w hipokampie i korze mózgowej. Cerebrolizyna zmniejsza powstawanie plak amyloidowych, fosforylację białka *tau*, hamuje powstawanie tak zwanych włókien neurofibrylarnych wewnątrz komórek oraz aktywność genów stymulujących apoptozę (ang. *pro-apoptotic genes*) [11]. Takie wielokierunkowe działanie może stymulować neuroplastyczność i neurogenezę w obszarze uszkodzenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że pod wpływem cerebrolizyny zwiększa się liczba nowych synaps w obrębie hipokampa, powstają nowe komórki i wzrasta liczba rozgałęzień dendrytów, tworząc bogatą siatkę komórkowo-dendrytyczno-aksonalną. Neurogenеза odbywa się przede wszystkim w obszarze okołokomorowym, skąd następuje migracja komórek do opuszki węchowej i do zakrętu zębatego hipokampa. Zaobserwowano także powstawanie nowych komórek w korze nowej (*neocortex*). Podawanie cerebrolizyny do uszkodzonych obszarów powoduje, że proces neuroregeneracji trwa nawet miesiąc i dłużej po uszkodzeniu mózgu [11, 12].

W badaniach dotyczących hodowli *in vitro* komórek prekursorowych hipokampa szczura cerebrolizyna działała podobnie, jak NTF — rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*), obniżając stężenie czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF-2, *fibroblast growth factor 2*) oraz przyspieszając dojrzewanie neuronów. Wchodziła także w reakcje z receptorami TrkB (czynników wzrostu) i opiatowymi oraz wpływała na receptory hamujące neurotransmitery adenozyliny A1, GABA- β (kwas gamma-aminomasłowy) [5, 11–13, 30]. Dalsze działanie polegało na hamowaniu w sposób odwracalny kalpajny oraz modulowaniu aktywności GSK3 β /CDK5 [16, 31, 32].

Próby stosowania cerebrolizyny w udarze mózgu

Udar mózgu jest przyczyną około 5 mln zgonów rocznie na świecie [33]. Szacuje się, że w krajach wysoko uprzemysłowionych zapadalność na udar wynosi około 150 na 100 tysięcy mieszkańców na rok [33] i stanowi drugą pod względem częstości przyczynę zgonów. Mimo niekwestionowanego postępu we wczesnym leczeniu udaru niedokrwienego mózgu, który wiąże się przede wszystkim z wprowadzeniem trombolizy za po-

mocą rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu ([rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*], alteplaza) podawanego do 4,5 godziny od początku objawów, nadal poszukuje się leków o właściwościach neuroprotekcyjnych. Nie każdy chory z udarem niedokrwienym mózgu może być leczony trombolitycznie, dlatego możliwość neuroprotekcji, jako istotnej składowej kompleksowej terapii, pozostaje obiektem zainteresowań badaczy i klinicystów [33]. Dotychczas żaden z badanych leków o potencjalnym działaniu neuroprotekcijnym nie uzyskał rekomendacji do leczenia udaru niedokrwienego mózgu [34, 35].

Neuroprotekcyjne właściwości cerebrolizyny były przedmiotem badań zarówno w udarze niedokrwienym, jak i krwotocznym [33]. Ladurner i wsp. [36] stosowali dożylnie 50 ml/dobę cerebrolizyny przez 21 dni u 78 pacjentów w wieku 45–85 lat z pierwszym w życiu udarem niedokrwienym mózgu w obszarze unaczynionym przez tętnicę środkową mózgu. Było to wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kontrolowane placebo (n = 68). Istotną poprawę w grupie otrzymującej cerebrolizynę (p < 0,05) odnotowano podczas stosowania leku, natomiast pozytywny trend utrzymywał się także w 90. dniu po udarze, jednak okazał się statystycznie nieznamienny. Poprawę, ocenianą w *Canadian Neurological Scale*, obserwowano zwłaszcza w sferze ruchowej oraz w odniesieniu do stanu ogólnego (ocena w Skali Globalnej Oceny [CGI, *Clinical Global Impression*]) oraz aktywności dnia codziennego (p < 0,001). Pacjenci otrzymujący cerebrolizynę, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, uzyskiwali również wyższą punktację w skali do oceny funkcji poznawczych (MMSE, *Mini-Mental State Examination*). Autorzy tego opracowania uważają, że cerebrolizyna może przyspieszać proces zdrowienia po udarze niedokrwienym mózgu. Nie zaobserwowano natomiast różnic między pacjentami ocenianymi za pomocą skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) oraz skali depresji (*Hamilton Rating Scale for Depression* lub *Self-Assessment Scale*). Korzystny efekt cerebrolizyny był bardziej widoczny, gdy leczenie rozpoczynano wcześniej — w ciągu 6 godzin od początku objawów udaru. Podobne wyniki uzyskali także inni badacze: Hong i wsp. [37], Stakhovskaia i wsp. [38], Heiss i wsp. [39]. Na uwagę zasługuje wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo azjatyckie badanie z 2012 roku (CASTA, *Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia*), w którym wzięło

udział 1070 pacjentów w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu, poddanych randomizacji w ciągu 12 godzin od zachorowania [39]. Spośród tej liczby chorych 529 otrzymało 30 ml/dobę cerebrolizyny, a 541 — placebo w ciągu 10 kolejnych dni. Obserwację prowadzono przez 90 dni. W 90. dniu stan pacjentów leczonych cerebrolizyną był podobny, jak w grupie przyjmującej placebo, natomiast łączna liczba zgonów (*cumulative mortality*) w ciągu 90 dni w grupie otrzymującej cerebrolizynę wynosiła 10,5%, zaś w grupie przyjmującej placebo — 20,2% (hazard względny [HR, *hazard ratio*]) 1,9661; przedział ufności [CI, *confidence interval*] — dolna granica = 1,0013). W analizie *post hoc* stwierdzono, że pacjenci z większym deficytem neurologicznym (> 12 pkt. w *National Institute of Health Stroke Scale* [NIHSS]) leczeni cerebrolizyną wykazywali większą poprawę stanu funkcjonalnego niż pacjenci otrzymujący placebo (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,27). Autorzy sugerują, że cerebrolizyna może być szczególnie przydatna u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu w ciężkim stanie, co powinno być jednak zweryfikowane w dalszych badaniach klinicznych.

Badania dotyczące stosowania cerebrolizyny w leczeniu skojarzonym z rt-PA w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu

W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu, którego wyniki opublikowali w 2013 roku Lang i wsp. [40], obejmującym 119 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych rt-PA, 49 chorych otrzymało dodatkowo cerebrolizynę, a 51 — placebo. Podawanie cerebrolizyny rozpoczynano godzinę po leczeniu trombolitycznym, w dawce 30 ml/dobę we wlewie dożylnym przez 10 kolejnych dni. Wyniki leczenia oceniano w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS, *Modified Rankin Scale*) oraz NIHSS. Stwierdzono, że w grupie otrzymującej cerebrolizynę liczba pacjentów z poprawą o 6 lub więcej punktów w NIHSS po 2, 5, 10 i 30 dniach choroby była istotnie większa niż w grupie przyjmującej placebo. Podobny wynik odnotowano w mRS, ale nie był on istotny statystycznie. Działania niepożądane były podobne w obu grupach; 88% pacjentów leczonych cerebrolizyną zgłaszało przynajmniej jedno działanie niepożądane, w porównaniu z 97% otrzymujących placebo. W każdej z ocenianych grup 4 pacjentów zmarło, ale żaden zgon nie był związany ze stosowanym leczeniem. Poważne

zdarzenia niepożądane, zdefiniowane według rejestru farmaceutycznego zdarzeń niepożądanych MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) przy użyciu kodu SOC (*System Organ Class*), nieco częściej pojawiały się u pacjentów otrzymujących cerebrolizynę niż u przyjmujących placebo (odpowiednio 12 chorych v. 7 chorych), przy czym różnica ta była nieznamienna. Najczęstszym, niekorzystnym zdarzeniem obserwowanym u niektórych pacjentów otrzymujących cerebrolizynę było zapalenie płuc; inne to: ostry zespół wieńcowy, migotanie przedsionków, niewydolność krążenia, wrzód żołądka, śpiączka, zator płucny i inne. Żadne z tych zdarzeń nie było jednak spowodowane podawaniem cerebrolizyny. Autorzy badania wysunęli wniosek, że stosowanie tego leku w terapii skojarzonej z rt-PA nie stwarza zagrożeń. Po 90 dniach od udaru nie obserwowano istotnych różnic pod względem stopnia poprawy funkcji neurologicznych u pacjentów, którym podawano cerebrolizynę lub placebo. Innymi słowy, chorzy pozytywnie reagowali na cerebrolizynę w czasie jej podawania przez 10 dni. Wydaje się więc celowe zaplanowanie badań obejmujących większą liczbę pacjentów, którzy przyjmowaliby cerebrolizynę przez dłuższy czas [40].

W wytycznych amerykańskich, podobnie jak w polskich zaleceniach dotyczących postępowania w udarze mózgu, podkreśla się konieczność jak najszybszego wdrożenia rehabilitacji [34, 35]. Przedstawione wyżej prace z lat 2012 [39] i 2013 [40] wskazują, że podawanie cerebrolizyny we wczesnym okresie po udarze przyczynia się do szybszego i bardziej efektywnego odzyskiwania sprawności w trakcie takiego leczenia. Badania przeprowadzone w Moskwie w Instytucie Korsakowa wskazywały również na korzystny efekt działania cerebrolizyny w procesie rehabilitacji poudarowej w okresie późniejszym [41]. Ladurner i wsp. [36] w prezentowanym już wcześniej badaniu dowiedli, że pacjenci z pierwszym w życiu udarem mózgu otrzymujący cerebrolizynę, począwszy od 1. doby choroby, już 14 dni po udarze osiągnęli znaczną poprawę sprawności ruchowej w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Przedstawione wyniki sugerujące korzystny efekt działania tego leku we wspomaganie rehabilitacji — zarówno we wczesnym, jak i późniejszym okresie po udarze mózgu — wymagają jednak potwierdzenia w dalszych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanych badaniach, obejmujących liczniejsze, reprezentatywne grupy pacjentów. Istotne jest również

określenie zarówno najskuteczniejszej dawki leku, jak i optymalnego czasu rozpoczęcia i trwania leczenia. Jak dotąd, nie ustalono także, czy celowym byłoby jego powtarzanie i na podstawie jakich kryteriów miałyby się odbywać.

Próby stosowania cerebrolizyny w udarze krwotocznym mózgu

W latach 1990–2010 przeprowadzono trzy pilotażowe badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cerebrolizyny u pacjentów z udarem krwotocznym, w wieku 35–85 lat [42–44]. Leczenie cerebrolizyną rozpoczynano w różnym czasie od początku udaru — 6–12 godzin [43], 48 godzin [44] lub 1–3 dni [42]. Grupa chorych (n = 41) otrzymujących cerebrolizynę dożylnie w dawce 30 ml/dobę przez 10–15 dni, począwszy od 1.–3. dnia po udarze, wykazywała znacznie lepszą poprawę ruchową oraz większą aktywność w czynnościach dnia codziennego niż chorzy, którym podawano placebo (n = 41) [42]. Bajenaru i wsp. [43] oceniali pacjentów w wieku 40–85 lat (n = 100) z pierwszym w życiu udarem krwotocznym w obszarze jąder podstawy. Spośród chorych 51 otrzymywało cerebrolizynę w dawce 50 ml/dobę, a 49 — placebo przez 10 kolejnych dni, począwszy od 6.–24. godziny po udarze. Grupa otrzymująca cerebrolizynę szybciej uzyskiwała poprawę i niezależność w zakresie czynności dnia codziennego, ocenianą za pomocą *Unified Neurological Stroke Scale*. Także wyniki testów neuropsychologicznych (*Syndrome Short Test*) w tej grupie były lepsze niż w grupie przyjmującej placebo. Ponadto u chorych leczonych cerebrolizyną objętość ogniska krwotocznego w badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) 21. dnia choroby była wyraźnie mniejsza niż w grupie kontrolnej. Opublikowane w 2009 roku wyniki badań Maksimovej i wsp. [44] wykazały, że podawanie 30 ml/dobę cerebrolizyny dożylnie przez 14 dni wpływa korzystnie na stan chorych z nadnamiotowym ogniskiem krwotocznym. Uzyskiwali oni znamienne lepsze wyniki w NIHSS, *Barthel Index* i mRS w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, podobnie jak w badaniu Bajenaru, objętość ogniska krwotocznego oceniana za pomocą rezonansu magnetycznego była mniejsza w grupie leczonej cerebrolizyną niż w grupie przyjmującej placebo. Stosowanie cerebrolizyny w udarze krwotocznym było bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych. Przedstawione wyniki badań pilotażowych wymagają weryfikacji w dalszych badaniach.

Stosowanie cerebrolizyny u chorych z urazem czaszkowo-mózgowym

W urazach czaszkowo-mózgowych uszkodzenie dotyczy wszystkich tkanek mózgu. Pourazowe uszkodzenie naczyń prowadzi do niedokrwienia i niedotlenienia oraz zaburzeń metabolicznych mózgu. Dochodzi także do przerwania BBB i przesiąkania krwi, co z kolei powoduje mikrokrwawienia oraz powstanie krwotoków wewnątrzmoźgowych. Wtórnie mogą nastąpić skurcz naczyń oraz obrzęk naczyniopochodny i cytotoksyczny. Następstwami tych zdarzeń są: ubytek neuronów, zmniejszenie liczby połączeń neuronalnych, nasilenie gliozy, aktywacja mikrogleju, a także akumulacja białek powodujących neurodegenerację (białko neurofilamentów, białko *tau*, synukleina, ubikwityna, progranulina, białko prekursorowe amyloidu i in.) [23, 45]. König i wsp. [46] zaobserwowali u chorych po średnio ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym (4–11 pkt. w GCS do 6 h po urazie), którzy otrzymywali cerebrolizynę (n = 22), tendencję do szybszej poprawy ocenianej za pomocą GCS oraz CGI, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (n = 22). Wynik ten nie był jednak znamienny statystycznie. Także funkcje poznawcze badane za pomocą *Syndrome Short Test* wykazywały tendencję do szybszej poprawy u chorych leczonych cerebrolizyną. Ograniczeniem tego badania była z pewnością mała liczba uczestników. W otwartym badaniu kontrolowanym placebo przeprowadzonym przez Wanga i wsp. [47] i obejmującym 111 pacjentów, ocenianych w GCS 10. dnia po urazie, także obserwowano szybszą poprawę u chorych otrzymujących cerebrolizynę. Słabą stroną zarówno tego, jak i wcześniej cytowanego badania był krótki okres obserwacji, co łącznie z małą liczbą pacjentów kwalifikuje je raczej jako badania pilotażowe. Szybszą poprawę po urazie czaszkowo-mózgowym u pacjentów otrzymujących cerebrolizynę (n = 20) w porównaniu z leczeniem standardowym (n = 20) zaobserwowali także Duma i Mutz [48]. Czas hospitalizacji pacjentów po ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym otrzymujących cerebrolizynę był krótszy (9,9 dnia) niż w grupie przyjmującej placebo (12,7 dnia). Wynik ten, mimo małej liczby pacjentów, okazał się znamienny statystycznie (p < 0,01). Pozytywny, trwający 6–9 miesięcy efekt podawania cerebrolizyny po ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym obserwowali jedynie Fei i Shenyui [49] w badaniu przeprowadzonym ponad 20 lat temu. Z kolei Chen i wsp. [50] zaobserwowali korzystny wpływ cerebrolizyny na

funkcje poznawcze oceniane 12 tygodni po urazie u pacjentów z lekkim urazem mózgu. Poprawa miała dotyczyć zwłaszcza pamięci długoterminowej. Ujemną stroną tego badania była niewielka liczba chorych (17 chorych otrzymujących cerebrolizynę i 15 przyjmujących placebo). Efekt stosowania cerebrolizyny u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych wymagałaby zatem potwierdzenia w dalszych, dobrze zaplanowanych, długofalowych, wielośrodkowych badaniach z udziałem pacjentów po lekkim, umiarkowanym i ciężkim urazie czaszkowo-mózgowym, z ewentualnym uwzględnieniem takich parametrów, jak występowanie padaczki pourazowej czy powrót do poprzednio wykonywanej pracy.

Próby stosowania cerebrolizyny w chorobie Alzheimera i otępieniu naczyniowym

W chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), wskutek licznych, jeszcze nie do końca poznanych, mechanizmów patologicznych, dochodzi do gromadzenia białka — β -amyloidu ($A\beta$) tworzącego agregaty zewnątrzkomórkowe (plaki amyloidowe) i białka *tau* wewnątrz komórki (włókna neurofibrylarne), co prowadzi do obumierania neuronów [51, 52]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że obniżenie poziomu $A\beta$ wpływa korzystnie na aktywność mózgu oraz zmniejsza niekorzystną aktywność mikrogleju [5, 52].

Skojarzone leczenie inhibitorami cholinestrazy i cerebrolizyną powodowało długoczasowy, synergistyczny efekt leczniczy w umiarkowanym i średnio zaawansowanym stadium AD [53]. W większości badań chorym z AD podawano 30 ml/dobę cerebrolizyny we wlewie dożylnym przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Ruether i wsp. [53, 54] stosowali łącznie 40 infuzji cerebrolizyny u 76 pacjentów w porównaniu z placebo. Chorzy otrzymujący cerebrolizynę po 28 tygodniach oraz 3 miesiące po zakończeniu leczenia uzyskiwali znamienne lepsze wyniki w skali oceny funkcji poznawczych — *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subpart* (ADAS-cog) niż grupa przyjmująca placebo. Podobnie lepsze wyniki w ADAS-cog oraz CGI odnotowano u pacjentów z lekką i umiarkowaną postacią AD (< 20 pkt. w MMSE) leczonych cerebrolizyną (n = 109) [55]. Korzystny efekt terapii utrzymywał się 3 miesiące po zaprzestaniu podawania leku. Alvarez i wsp. [56] badali wpływ różnych dawek cerebrolizyny na funkcje poznawcze u 279 chorych z lekką i umiarkowaną postacią AD. W badaniach

kontrolnych przeprowadzonych 4, 12 i 24 tygodnie po zakończeniu leczenia wykazano, że zarówno dawki 10 ml (n = 69) oraz 30 ml (n = 70), jak i 60 ml (n = 71) na dobę powodowały znamienne statystycznie, korzystny wpływ na funkcje poznawcze. Autorzy zwrócili uwagę, że największa poprawa w zakresie funkcji poznawczych następowała w przypadku stosowania dawki 10 ml/dobę, natomiast największą poprawę w odniesieniu do zaburzeń neuropsychiatrycznych obserwowano u chorych otrzymujących lek w dawce 60 ml/dobę. W innym badaniu [57] stosowano cerebrolizynę zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z donepezilem. Najlepsze efekty, w postaci poprawy funkcji poznawczych i aktywności dnia codziennego, uzyskano, stosując terapię skojarzoną donepezilem z cerebrolizyną.

Spośród badań dotyczących stosowania cerebrolizyny u pacjentów z rozpoznaniem otępienia naczyniowego na uwagę zasługuje sześć randomizowanych i kontrolowanych prób klinicznych, w których łącznie uczestniczyło 597 pacjentów (Vereschagin 1991, Xiao 1999, Liang 2001, Zhang 2003, Muresanu 2008, Guekht 2011). Zbiorczą analizę tych badań przedstawili Chen i wsp. [58]. Przeprowadzona metaanaliza wykazała korzystny wpływ cerebrolizyny na funkcje poznawcze zbadane za pomocą MMSE; średnia ważona różnica (WMD, *weighted mean difference*) wynosiła 1,1 (95-proc. CI 0,37–1,82), a w skali ADAS-cog –4,01 (95-proc. CI od –5,36 do –2,66). Także ogólny stan kliniczny chorych leczonych cerebrolizyną uległ poprawie i nie zanotowano poważniejszych zdarzeń niepożądanych. Lekkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach otrzymującej cerebrolizynę i kontrolnej.

Podsumowanie

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że cerebrolizyna może korzystnie wpływać na proces zdrowienia w udarach mózgu, po urazach czaszkowo-mózgowych i u chorych z otępieniem. Ten korzystny efekt przypisuje się plejotropowej aktywności leku, zbliżonej do aktywności neuropeptydów naturalnych. Przejawia się ona zmniejszeniem odkładania patologicznych białek $A\beta$ i *tau* oraz działaniem przeciwzapalnym poprzez hamowanie aktywacji mikrogleju i spowolnienie uwalniania cytokin prozapalnych (np. IL-1 β , TNF α), z jednoczesnym zwiększeniem syntezy NTF, które pobudzają endogenne procesy naprawcze [5, 12, 23]. Choć efekt leczniczy cerebrolizyny utrzymywał się dość krótko

(w okresie jej podawania i czasami kilka miesięcy po zakończeniu terapii) i tylko część wyników przeprowadzonych badań osiągała znamienność statystyczną (także z powodów metodologicznych), to cerebrolizyna — jako lek charakteryzujący się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem — może znaleźć zastosowanie we wspomagającym leczeniu chorych z uszkodzeniem mózgu o różnej etiologii. Dotychczasowe pozytywne doświadczenia ze stosowaniem cerebrolizyny są dobrą podstawą do zaplanowania metodologicznie dopracowanych badań, których wyniki będą mogły pozwolić na pełną rekomendację leku.

PIŚMIENNICTWO

- Casson R.J., Chidlow G., Ebner A. i wsp. Translational neuroprotection research in glaucoma: a review of definitions and principles. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2012; 40: 350–357.
- Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity — a holistic approach and future perspectives. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 38–43.
- Kalivas P.W., Volkow N.D. The neural basis of addiction: pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1403–1413.
- Zádori D., Klivényi P., Szalárdy L. i wsp. Mitochondrial disturbances, excitotoxicity, neuroinflammation and kynurenines: novel therapeutic strategies for neurodegenerative disorders. *J. Neurol. Sci.* 2012; 322: 187–191.
- Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16: 2861–2871.
- Kulbacka J., Sączko J., Chwiłkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 27: 44–47.
- Bano D., Young K.W., Guerin C.J. i wsp. Calpain cleavage of the plasma membrane $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in excitotoxicity. *Cell.* 2005; 120: 275–285.
- Zalewska T. Kinazy białkowe (Ca MKII, PKC) i proteazy kalpainy włączane w odbiór sygnału wapniowego w niedokrwieniu mózgu. Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa 1998.
- Sorino F.X., Hardingham G.E. Compartmentalized NMDA receptor signalling to survival and death. *J. Physiol.* 2007; 584: 381–387.
- Iseda T., Nishio T., Kawaguchi S. i wsp. Spontaneous regeneration of the corticospinal tract after transection in young rats: a key role of reactive astrocytes in making favourable and unfavourable conditions for regeneration. *Neuroscience* 2004; 126: 365–374.
- Reuters T. Cerebrolizyn: a review of a neurotrophic treatment strategy in acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today* 2012; 48 (supl. A).
- EVER Neuro Pharma GmbH. Cerebrolizyn — product monograph. 2010.
- Dechant G., Neumann H. Neurotrophins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002; 513: 303–334.
- Członkowska A. Dlaczego nie ma skutecznego leczenia neuroprotekcijnego? *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4 (supl. A): 20–21.
- Hutchinson P.J., O'Connell M.T., Rothwell N.J. i wsp. Inflammation in human brain injury: intercerebral concentration of IL-1 α , IL-1 β , and their endogenous inhibitor IL-1 Ra . *J. Neurotrauma* 2007; 24: 1545–1557.
- Chiaretti A., Barone G., Riccardi R. i wsp. NGF, DCX, and NSE upregulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. *Neurology* 2009; 72: 609–616.
- Lo T.Y., Jones P.A., Minns R.A. Pediatric brain trauma outcome prediction using paired serum levels of inflammatory mediators and brain-specific proteins. *J. Neurotrauma* 2009; 26: 1479–1487.
- Hergenroeder G.W., Moore A.N., McCoy J.P. Jr i wsp. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation* 2010; 11: 19.
- Krum J.M., Mani N., Rosenstein J.M. Roles of endogenous VEGF receptors flt-1 and flk-1 in astroglial and vascular remodeling after brain injury. *Exp. Neurol.* 2008; 212: 108–117.
- Gong D., Zhang S., Liu L. i wsp. Dynamic changes of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in association with circulating endothelial progenitor cells after severe traumatic brain injury. *J. Trauma.* 2011; 70: 1480–1484.
- Guan J., Gluckman P.D. IGF-1 derived small neuropeptides and analogues: a novel strategy for the development of pharmaceuticals for neurological conditions. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157: 881–891.
- Thau-Zuchman O., Shohami E., Alexandrovich A.G., Leker R.R. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1008–1016.
- Alvarez X.A., Figueroa J., Muresanu D. Peptidergic drugs for the treatment of traumatic brain injury. *Future Neurol.* 2013; 8: 175–192.
- Wagner A.K., Mc Cullough E.H., Niyonkuru C. i wsp. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 2011; 28: 871–888.
- Madathil S.K., Evans H.N., Saatman K.E. Temporal and regional changes in IGF-1/IGF-1R signaling in the mouse brain after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 2010; 27: 95–107.
- Rubovitch V., Edur S., Sarfstein R., Werner H., Pick C.G. The intricate involvement of the Insulin-like growth factor receptor signaling in mild traumatic brain injury in mice. *Neurobiol. Dis.* 2010; 38: 299–303.
- Wine R.N., Mc Pherson C.A., Harry G.J. IGF-1 and pAKT signaling promote hippocampal CA1 neuronal survival following injury to dentate granule cells. *Neurotox. Res.* 2009; 16: 280–292.
- Schober M.E., Block B., Beachy J.C. i wsp. Early and sustained increase in the expression of hippocampal rodent model of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 2010; 27: 2011–2020.
- Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocr. Dev. Dev.* 2010; 35: 127–143.
- Hampson D.R. Investigation of the potentiating effects of cerebrolizyn on the BDNF/Trk Neurotrophin System. INTERNAL REPORT 2000.
- Rockenstein E., Mante M., Adame A. i wsp. Effects of cerebrolizyn on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2007; 113: 265–275.
- Rockenstein E., Torrance M., Mante M. i wsp. Cerebrolizyn decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.* 2006 15; 83: 1252–1261.
- Bornstein N., Poon W.S. Accelerated recovery from acute brain injuries: clinical efficacy of neurotrophic treatment in stroke and traumatic brain injuries. *Drugs Today* 2012; 48 (supl. A): 43–61.
- AHA/ASA Guideline. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
- Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postępowanie w udarze mózgu — wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neur. Neurochir. Pol.* 2012; 46 (supl. 1): 1–114.
- Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. and the Cerebrolizyn Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolizyn in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *J. Neural. Transm.* 2005; 112: 415–428.
- Hong Z., Zhu G.-X., Chen H.-B. i wsp. The clinical efficacy of Cerebrolizyn in the treatment of acute ischemic stroke. *Chin. J. Geriatr. Heart Brain Vessel Dis.* 2005; 7: 331–333.
- Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamaeva N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolizyn safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova* 2004; 51–55.
- Heiss W.D., Brainin M.B., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z.; for the Cerebrolizyn Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolizyn in patients with acute ischemic stroke in Asia. Results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 2012; 43: 630–636.
- Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D. and the Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and cerebrolizyn in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int. J. Stroke* 2013; 8: 95–104.
- Khapiro F.A., Khaibullin T.I., Grigor'eva O.V. The complex approach to the rehabilitation of post-stroke patients with movement disorders in the early rehabilitation period. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova* 2011; 111 (4 Pt 2): 32–36.
- Shi Y., Ding S., Deng B., Wang Q. Clinical studies with cerebrolizyn in the treatment of the cerebral hemorrhage. *Chin. J. Nervous Mental Dis.* 1990; 16: 228–230.
- Bajenaru O., Tiu C., Moessler H. i wsp. Efficacy and safety of cerebrolizyn in patients with hemorrhagic stroke. *J. Med. Life* 2010; 3: 137–143.
- Maksimova M.I., Briukhov V.V., Timerbaeva S.L. i wsp. Effectiveness of cerebrolizyn in hypertensive supratentorial intracranial hemorrhages: results of a randomized triple blind placebo-controlled study. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2009; 109: 20–6.
- Zhang Z.G., Chopp M. Oligodendrogenesis after cerebral ischaemia and traumatic brain injury. *EMJ Neurol.* 2013; 1: 26–31.

46. König P., Waanders R., Witzmann A. i wsp. Cerebrolysin in traumatic brain injury. A pilot study of a neurotrophic and neurogenic agent in the treatment of acute traumatic brain injury. *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 2006; 7: 12–20.
47. Wang M., Liu S., Xie C. The effect observation of head injury treated with cerebrolysin. *J. Xian Med. Univ.* 1998; 19: 2–4.
48. Duma S., Mutz N. Efficacy of a peptide-dextran combination (CEREDEX) in the treatment of brain injuries. *Neuropsychiatrie* 1990; 4: 69–72.
49. Fei Z., Shenyui Y.I. Changes of free radicales in the plasma of patients with craniocerebral trauma and therapeutic effect of cerebrolysin. *Chinese J. Nerv. Mental Dis.* 1992; 18: 6.
50. Chen C.C., Wei S.T., Tsaia S.C., Chen X.X., Cho D.Y. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br. J. Neurosurg.* 2013; 27: 803–807.
51. Alvarez X.A., Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc.)* 2011; 47: 487–513.
52. 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; 48 (supl. A): 3–24.
53. Reuther E., Husmann R., Kinzler E. i wsp. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 16: 253–263.
54. Reuther E., Ritter R., Apecechea M. i wsp. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 month after termination of cerebrolysin therapy. *J. Neural Transm.* 2000; 107: 815–829.
55. Reuther 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; (62): 265–275.
56. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M. i wsp. 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; 13: 43–54.
57. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. i wsp. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Curr. Alzheimer Res.* 2011; 8: 583–591.
58. Chen N., Yang M., Guo J. i wsp. Cerebrolysin for vascular dementia (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 31: CD008900.