

УДК 616.831-005.1/4-07-085.217.34

Anna Czlonkowska

Второе неврологическое отделение, Институт психиатрии и неврологии, г. Варшава, Польша

## Клинический профиль Церебролизина: НОВЫЕ МЕТОДЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ИНСУЛЬТУ. Комментарий к исследованию CARS

Продолжение. Начало см. на суперобложке

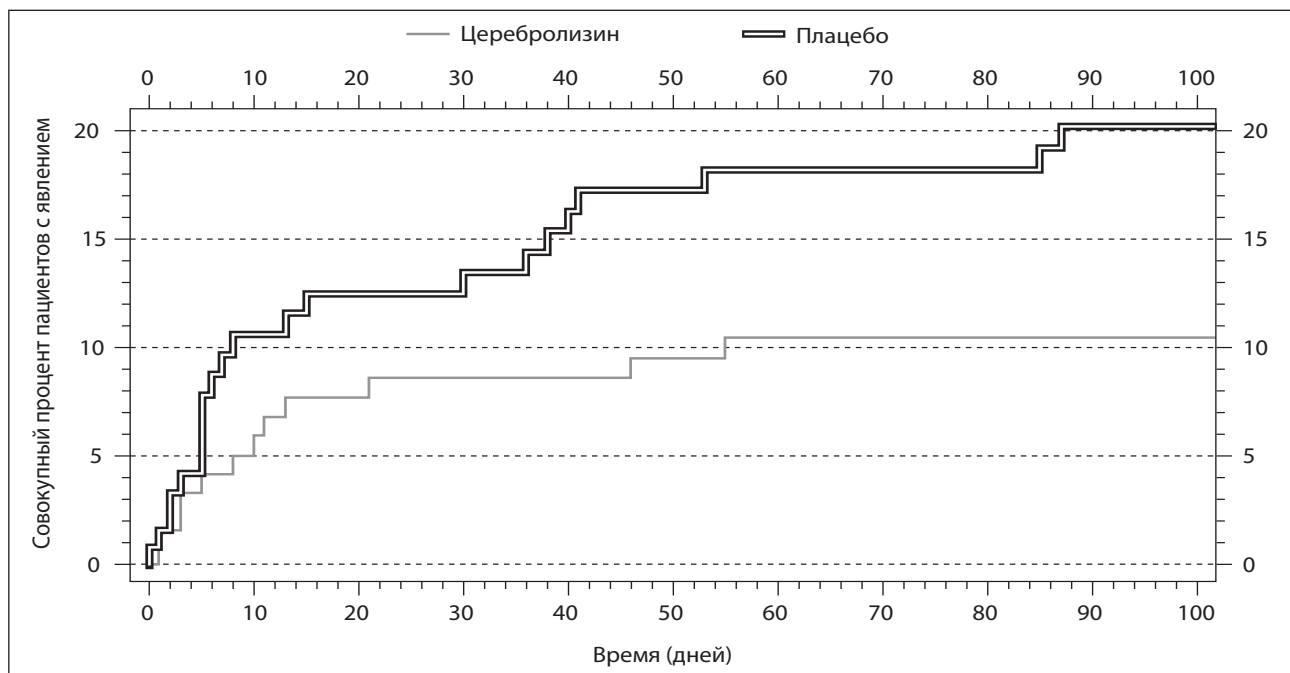
**Резюме.** Существует острая необходимость в дополнительных эффективных методах лечения инсульта. Тромболизис и эндоваскулярная тромбэктомия применяются слишком редко в связи с узким терапевтическим окном. В данной статье представлен обзор клинического профиля препарата Церебролизин® («Эвер Фарма», Австрия), подробно описанного в литературе и показанного для лечения острого инсульта, а также продемонстрировавшего многообещающие результаты в нейрореабилитации. Адекватно проведенные исследования показали большую вероятность применения в перспективе Церебролизина в качестве монотерапии инсульта или в комбинации с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. В данном обзоре рассмотрены результаты последних исследований, и особое внимание уделяется рандомизированному плацебо-контролируемому исследованию CARS, сочетавшему медикаментозную терапию и стандартную программу реабилитации. Кроме того, в данном исследовании была достигнута первичная конечная точка — улучшение моторики руки на 90-й день, оценка проводилась по тесту ARAT (Action Research Arm Test), и было показано значимое улучшение по модифицированной шкале Ранкина (mRS) на 90-й день. То же относится к важным вторичным конечным точкам, таким как шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) на 21-й день (ранняя реабилитация). CARS представляет собой исследование в области реабилитации инсульта с большим объемом выборки. Оно возвращает неврологам и реабилитологам веру в эффективность класса соединений, ускоряющих нейровосстановление. Кроме того, были рассмотрены продолжающиеся исследовательские проекты, такие как CREGS-S, крупномасштабное проспективное регистровое исследование, добавляющее в существующее портфолио Церебролизина ценные данные, полученные в условиях реальной клинической практики.

**Ключевые слова:** нейровосстановление; тромболизис; нейротрофические факторы; Церебролизин®; мультимодальный препарат; нейропластичность; нейрореабилитация; клиническая разработка

Ранние клинические исследования инсульта включали небольшое число пациентов и имели различные критерии клинических исходов, а также различались по времени начала и длительности терапии [16–18]. Тем не менее во всех исследованиях были продемонстрированы благоприятный профиль безопасности Церебролизина и благотворные клинические эффекты. Поскольку в клинических исследованиях были получены положительные данные, в настоящее время Церебролизин применяют в центрах лечения инсульта во всем мире в качестве стандартной терапии. Американская ассоциация по изучению инсульта (ASA) в своих рекомендациях 2013 г.

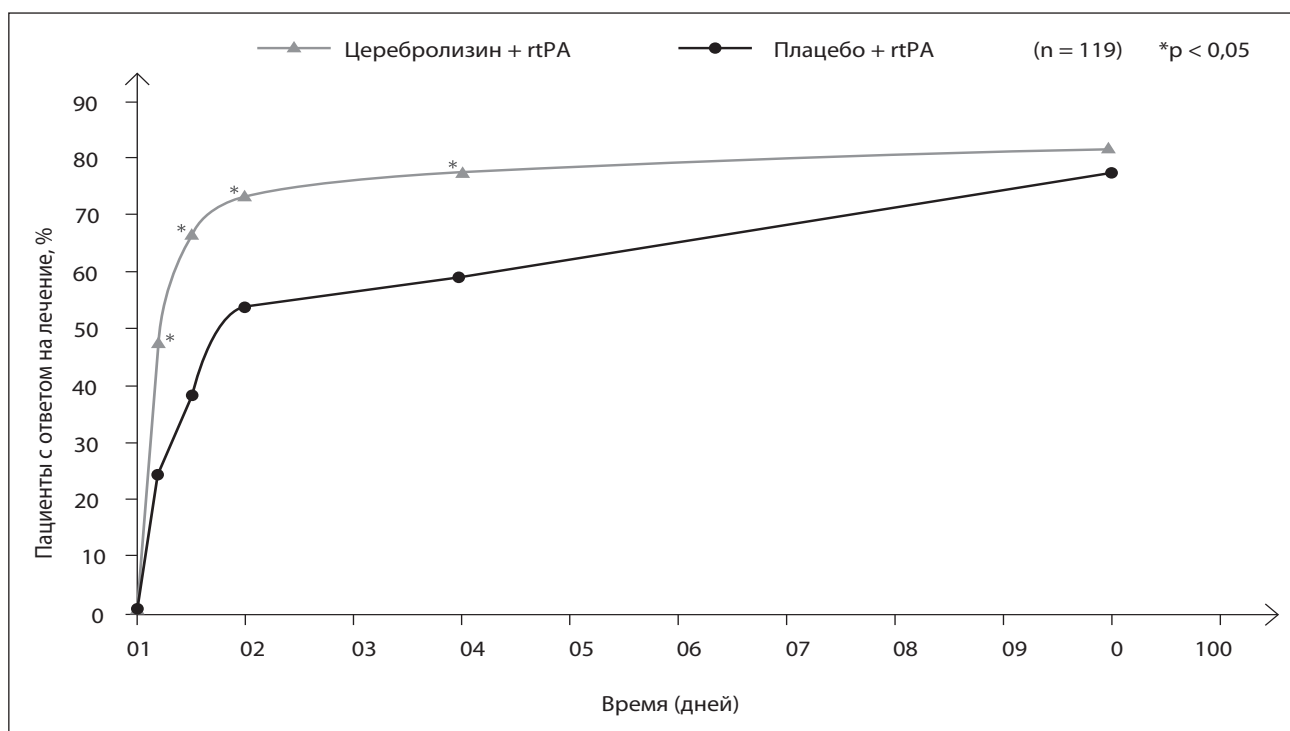
цитировала исследование Церебролизина, в котором препарат был признан безопасным и демонстрирующим тенденцию к благоприятным клиническим исходам [19].

Результаты недавно опубликованных крупномасштабных и адекватно контролируемых клинических исследований показывают наличие явного и потенциально положительного влияния Церебролизина на нейровосстановление после острого ишемического инсульта у отдельных групп пациентов. В частности, интересные результаты были получены в исследовании CASTA с участием 1070 пациентов, опубликованном в 2012 г. [20]. Первичные результаты



**Рисунок 1. Кривая выживаемости Каплана — Мейера (совокупный процент) для подгруппы с NIHSS > 12 баллов исходно (N = 252, по 126 пациентов в группе); популяция ИТТ [20]**

**Примечания:** отношение рисков 1,9661; нижняя граница доверительного интервала 1,0013; ИТТ: в соответствии с назначенным лечением; NIHSS: шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США.



**Рисунок 2. Анализ пациентов с ответом на лечение (улучшение в сравнении с исходным уровнем по меньшей мере на 6 баллов по NIHSS или общий балл 0–1; популяция ИТТ) Церебролизин (n = 60; 30 мл/10 суток; начало лечения сразу после rtPA) и пациентов, получавших плацебо (n = 59). Доля пациентов с ответом на лечение по NIHSS исходно и на 5, 10, 30 и 90-й день; N = 119; \*p < 0,05 в сравнении с плацебо) [21]**

**Примечания:** rtPA: рекомбинантный тканевый активатор плазминогена; NIHSS: шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США.

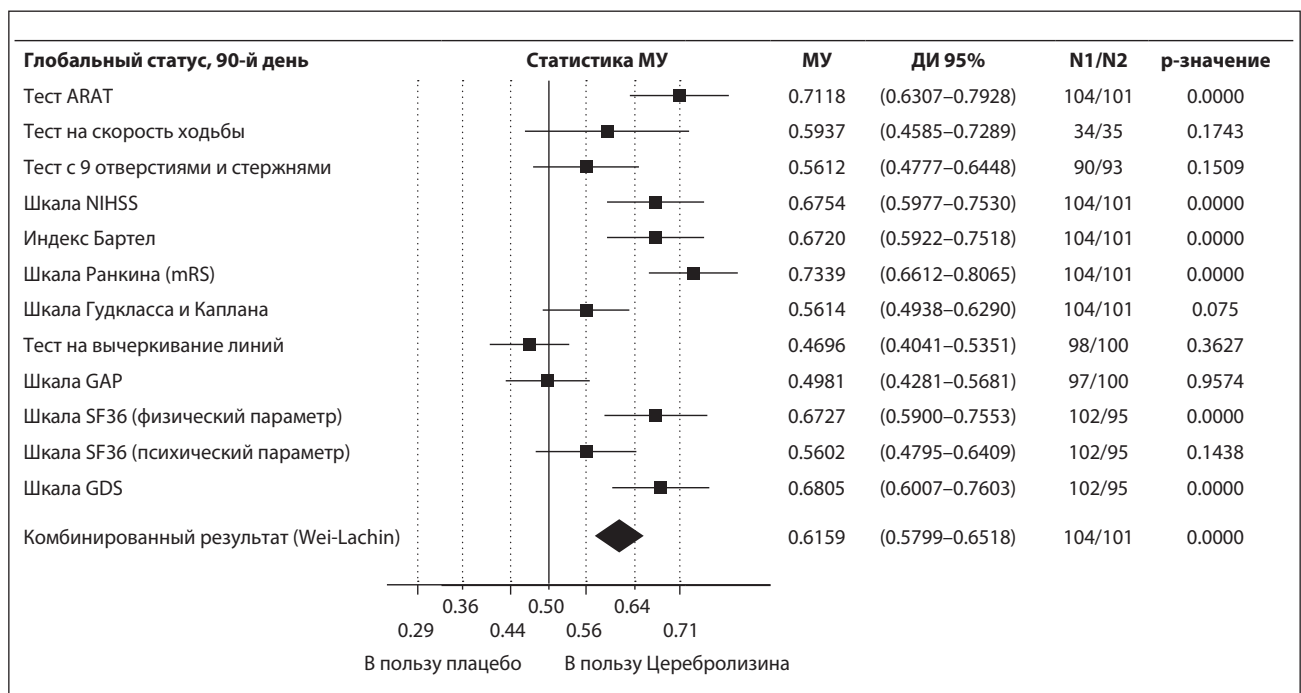
исследования для общей популяции пациентов были нейтральными; однако важно учитывать, что у пациентов, у которых был достигнут эффект насыщения на 90-й день, в исходной точке наблюдался легкий инсульт (медиана 9 по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) в обеих группах). Однако в ретроспективном анализе в подгруппе пациентов с более тяжелым инсультом (NIHSS > 12 баллов) было показано значимо более выраженное улучшение в сравнении с группой плацебо по баллу NIHSS на 90-й день. Нужно отметить, что при этом наблюдалось значимое снижение совокупной летальности у пациентов, получавших лечение Церebroлизина (10,5 %), в сравнении с плацебо (20,2 %) (рис. 1). В исследовании, кроме того, было получено подтверждение отличного профиля безопасности Церebroлизина. Не наблюдалось явных различий по каким-либо параметрам безопасности между группами Церebroлизина и плацебо.

В 2013 г. Lang et al. [21] опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Церebroлизина с участием пациентов, которым был проведен тромболизис. После 10-дневного лечения Церebroлизина не наблюдалось значимых различий между группами на 90-й день по первичному параметру (модифицированная шкала Ранкина — mRS). Однако число пациентов с улуч-

шением по NIHSS > 6 баллов было значимо выше в группе Церebroлизина в сравнении с плацебо на 2, 5, 10 и 30-й день после инсульта (рис. 2). Применение Церebroлизина в комбинации с rtPA было безопасным. Различий по параметрам безопасности не наблюдалось.

В недавно опубликованном исследовании CARS были оценены эффективность и безопасность применения Церebroлизина в комбинации со стандартизированной программой реабилитации. Первичной конечной точкой исследования стала оценка по тесту оценки функции руки (ARAT), проведенная на 90-й день. Церebroлизин применяли в течение 21 дня, начиная с 48–72 ч после ишемического инсульта [22].

В исследовании CARS было показано статистически достоверное различие между группами не только по первичной конечной точке исследования, но и по большинству вторичных конечных точек, таких как NIHSS, индекс Бартел и mRS (рис. 3). Кроме того, на 90-й день у пациентов, получавших лечение Церebroлизина, наблюдалось ослабление симптомов депрессии и улучшение качества жизни. Добавим, что по наиболее важному показателю для оценки эффективности ранней реабилитации — NIHSS на 21-й день была также показана значимо более высокая эффективность Церebroлизина.



**Рисунок 3. Глобальный статус на 90-й день. Величины эффекта Манна — Уитни (МУ) для отдельных и комбинированных параметров эффективности (процедура Wei-Lachin) отражают изменения в сравнении с исходной точкой в модифицированной популяции в соответствии с назначенным лечением и в популяции переноса данных последнего наблюдения вперед (n = 205) [22]**

**Примечания:** анализ проводили с помощью многофакторного направленного критерия Уилкоксона; ДИ — доверительный интервал; ARAT — тест оценки функции руки; NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США; mRS — модифицированная шкала Ранкина; GAP — шкала пространственного игнорирования; SF36 — шкала-опросник оценки качества жизни; GDS — гериатрическая шкала депрессии.

Анализ параметров безопасности, таких как нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, показатели жизненно важных функций и результаты лабораторных исследований, не выявил клинически значимых различий между группами сравнения. В исследовании было доказано, что раннее комбинирование стандартной программы реабилитации с мультимодальным препаратом Церебролизин, обладающим нейропротективными и нейровосстановительными свойствами, является допустимым методом лечения.

Несмотря на то что исследования CARS, CASTA и Lang et al. [21] различались по дизайну, полученные данные свидетельствуют о том, что лечение Церебролизином наиболее перспективно у пациентов с инсультом умеренной или тяжелой степени при начале лечения в краткие сроки после инсульта.

В настоящее время продолжается проспективное регистровое исследование Церебролизина при инсульте (CREGS-S). Регистры являются чрезвычайно ценным инструментом анализа эффективности и безопасности в повседневной клинической практике и в некоторых случаях могут заменять стандартные клинические исследования [23]. Протокол предполагает стандартизированный сбор данных, включая тяжесть инсульта, схемы лечения, сопутствующие заболевания и одновременно применяемые препараты. Также документированы данные по эффективности раннего и позднего лечения с помощью NIHSS и mRS (ClinicalTrials.gov. Идентификационный номер: NCT02541227). Регистр CREGS-S и недавно проведенные исследования помогут оптимизировать дальнейшее лечение Церебролизином для достижения наибольшей пользы при лечении пациентов с инсультом.

**Конфликт интересов:** д-р Anna Czlonkowska получила гонорары и финансирование поездок от компаний «Берингер Ингельхайм», «Рош», «Байер», «ЭВЕР Фарма», «Нутриция» и «Новартис».

## Список литературы

1. World Health Organization (WHO). *The Atlas of Heart Disease and Stroke: Global burden of stroke*. 2017. Available at: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en). Last accessed: 15 May 2017.
2. Rosamond W. et al. *Heart disease and stroke statistics; 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation*. — 2008. — 117(4). — e25-146.
3. Goyal M. et al. *Challenges and opportunities of endovascular stroke therapy // Ann. Neurol*. — 2016. — 79(1). — 11-7.
4. Zahuranec D.B., Majersik J.J. *Percentage of acute stroke patients eligible for endovascular treatment // Neurology*. — 2012. — 79(13 Suppl 1). — S22-5.
5. Bamford J. et al. *The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1990. — 53(10). — 824-9.

6. Ntaios G. et al. *The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure // Int. J. Stroke*. — 2015. — 10 (Suppl A100). — 128-35.

9. Zhang L. et al. *Cerebrolysin dose-dependently improves neurological outcome in rats after acute stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study // Int. J. Stroke*. — 2016. — 11(3). — 347-55.

10. Zhang Y. et al. *Cerebrolysin improves cognitive performance in rats after mild traumatic brain injury // J. Neurosurg*. — 2015. — 122(4). — 843-55.

11. Zhang L. et al. *Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke // Stroke*. — 2013. — 44(7). — 1965-72.

12. Zhang Y. et al. *Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury // J. Neurosurg*. — 2013. — 118(6). — 1343-55.

13. Zhang C. et al. *Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke // J. Neurosci Res*. — 2010. — 88(15). — 3275-81.

14. Muresanu D.F. et al. *Towards a roadmap in brain protection and recovery // J. Cell. Mol. Med*. — 2012. — 16(12). — 2861-71.

15. 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 (Suppl A). — 3-24.

16. Ladurner G. et al. *Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized, controlled trial // J. Neural. Transm*. — 2005. — 112(3). — 415-28.

17. Skvortsova V.I. et al. *A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. — 2004. — 11. — 51-5.

18. Shamalov N.A. et al. *The effect of Cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. — 2010. — 110(12 Pt 2). — 34-7.

19. Jauch E.C. et al. *American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke*. — 2013. — 44(3). — 870-947.

20. Heiss W.D. et al. *Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // Stroke*. — 2012. — 43(3). — 630-6.

21. Lang W. et al. *Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke // Int. J. Stroke*. — 2013. — 8(2). — 95-104.

22. Muresanu D.F. et al. *Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial // Stroke*. — 2016. — 47(1). — 151-9.

23. Cadilhac D.A. et al. *National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: a systematic review // Int. J. Stroke*. — 2016. — 11(1). — 28-40.

Получено 23.07.2017 ■

Anna Czlonkowska

Друге неврологічне відділення, Інститут психіатрії та неврології, м. Варшава, Польща

### Клінічний профіль Церебролізіну: нові методи в дослідженнях інсульту. Коментар до дослідження CARS

**Резюме.** Існує гостра необхідність в додаткових ефективних методах лікування інсульту. Тромболізіс та ендovasкулярна тромбектомія застосовуються надто рідко в зв'язку з вузьким терапевтичним вікном. У даній статті представлений огляд клінічного профілю препарату Церебролізин® («Евер Фарма», Австрія), докладно описаного в літературі і показаного для лікування гострого інсульту, що також продемонстрував багатообіцяючі результати в нейрореабілітації. Адекватно проведені клінічні дослідження показали велику ймовірність застосування в перспективі Церебролізіну як монотерапії інсульту або в комбінації з рекомбінантним тканинним активатором плазміногену. У даному огляді розглянуті результати останніх досліджень, і особлива увага приділяється рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженню CARS, що поєднувало медикаментозну терапію і стандартну програму реабілітації. Крім того, в даному дослідженні була досягнута первинна кінцева точка — поліпшення мо-

торики руки на 90-й день, оцінка проводилася за тестом ARAT (Action Research Arm Test), і було показано значуще поліпшення за модифікованою шкалою Ранкіна (mRS) на 90-й день. Те ж відноситься до важливих вторинних кінцевих точок, таких як шкала тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS) на 21-й день (рання реабілітація). CARS є дослідженням в області реабілітації інсульту з великим об'ємом вибірки. Воно повертає неврологам і реабілітологам віру в ефективність класу сполук, що прискорюють нейровідновлення. Крім того, були розглянуті триваючі дослідницькі проекти, такі як CREGS-S, великомасштабне проспективне реєстрове дослідження, що додає до існуючого портфоліо Церебролізіну цінні дані, отримані в умовах реальної клінічної практики.

**Ключові слова:** нейровідновлення; тромболізіс; нейротрофічні чинники; Церебролізин®; мультимодальний препарат; нейропластичність; нейрореабілітація; клінічна розробка

Anna Czlonkowska

2<sup>nd</sup> Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

### The clinical development of Cerebrolysin: new approaches in stroke studies. A commentary to the CARS study

**Abstract.** Additional efficacious treatment options for stroke are urgently needed as thrombolysis and endovascular thrombectomy are too rarely utilized due to the narrow time window. This article reviews the clinical profile of Cerebrolysin® (EVER Pharma, Austria), a well-documented compound indicated for the treatment of acute stroke, which has also shown promising results in neurorecovery. Well-conducted clinical trials have shown strong and encouraging treatment signals, either as a single therapy or in combination with recombinant tissue plasminogen activator. This review focuses on the latest research results, especially on the randomized, controlled CARS study, which combined pharmacological and rehabilitation therapy. Furthermore, this study reached the primary endpoint at day 90 in the Action Research Arm Test

and showed significant improvements in modified Rankin Scale at day 90. The same applies to important secondary endpoints such as the National Institutes of Health Stroke Scale at day 21 (early benefit). CARS is a rehabilitation study with a larger sample size and gives neurologists as well as rehabilitation specialists renewed confidence in this class of neuroprotective/neurorecovery-enhancing compounds. Furthermore, ongoing research projects like CREGS-S are discussed, a large-scale prospective registry that adds valuable real-world data to the existing portfolio of Cerebrolysin studies.

**Keywords:** neurorecovery; thrombolysis; neurotrophic factors; Cerebrolysin®; multimodal medication; neuroplasticity; neurorehabilitation; clinical development