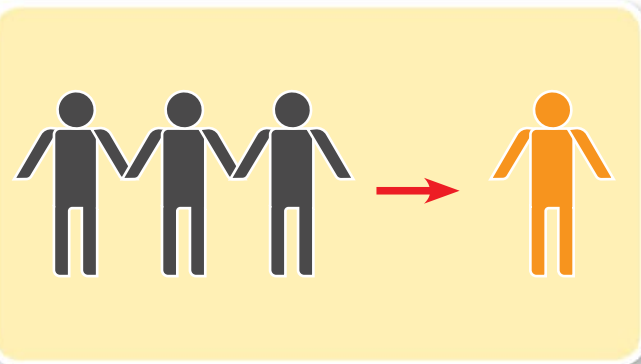


ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

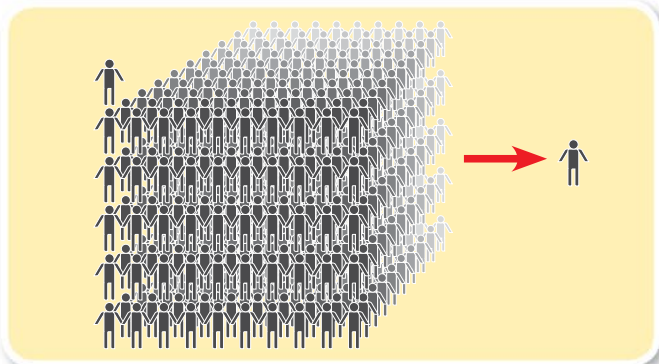
Метааналіз доводить, що Церебролізін® має загальний корисний вплив на когнітивну функцію і загальну клінічну динаміку у пацієнтів з легким та помірним ступенем хвороби Альцгеймера. Дані з безпеки Церебролізіну були порівнянні з плацебо, тим самим дозволяючи зробити припущення про сприятливе співвідношення користь-ризик¹.

Співвідношення користь-ризик Церебролізіну можна вважати позитивним, що підтверджується NNT 2,9 для користі, з урахуванням глобальної клінічної зміни через 6 місяців, та розрахованим NNT 501 для шкоди, з урахуванням ризику («пацієнти, які передчасно призупинили свою участь через виникнення АЕ»). FDA (Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США) вважає когнітивну та глобальну кінцеві точки найважливішими доменами для оцінки препаратів проти деменції.

КОРИСТЬ (кількість пацієнтів в експериментальній групі, необхідна для отримання додаткового сприятливого результату):



РИЗИК (кількість пацієнтів в експериментальній групі порівняно з контрольною, необхідна для виявлення додаткового несприятливого результату):



При порівнянні результатів цього метааналізу з результатами оцінки донепезилу або мемантину після застосування протягом 6 місяців, Церебролізін® з його ефектами на когнітивну функцію можна розмістити між меншою вираженістю ефекту мемантину та більшою вираженістю ефекту донепезилу в дозі 10 мг¹

¹Gauthier S., Proano J.V., Jia J., Froelich L., Vester J.C., Doppler E., Cerebrolysin in mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Journal of Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2015 (in press).

Церебролізін®



РЕЖИМ ДОЗУВАННЯ		ЗАХВОРЮВАННЯ	ДОБОВА ДОЗА	ПОЧАТОК ТЕРАПІЇ	ТРИВАЛІСТЬ КУРСУ	СПОСІБ ВИКОРИСТАННЯ
ІНСУЛЬТ	ІНСУЛЬТ: ГОСТРИЙ ПЕРІОД ^{1-5,9}	10–50 мл	Якомога раніше від початку симптоматики або протягом 1 години від закінчення тромболітичної терапії	Курс: не менше 10 днів	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин	
	ІНСУЛЬТ: ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ ^{1,4,5}	10–30 мл	3–4 доби від початку захворювання	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину	
ТРАВМА ГМ	ТРАВМА ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ГОСТРИЙ ПЕРІОД ^{1,5}	10–50 мл	В перші 3 дні після травми	Курс: не менше 10 днів	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин	
	ТРАВМА ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ ^{1,5}	10–30 мл	3–4 доби від початку захворювання	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину	
ДЕМЕНЦІЯ	СУДИННА ДЕМЕНЦІЯ ^{1,5,6}	10–30 мл	3 моменту встановлення діагнозу	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину	
	ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА ^{1,5-8}	10–30 мл	3 моменту встановлення діагнозу	Курс: 5 днів на тиждень, 2–4 тижні Кіл-сть курсів на рік: 2–4	В/в крапельно: на 0,9% розчині NaCl, протягом 30–60 хвилин В/в: до 10 мл нерозведеного розчину	

ДОЗУ ДО 5 МЛ (НЕРОЗВЕДЕНОГО РОЗЧИНУ) МОЖНА ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВО

Церебролізін® (CEREBROLYSIN®).

Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТС N06ВХ. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стани після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізін® відмічаються рідко (>1/10000 – <1/1000) або мають поодинокі випадки (<1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України; №UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014.

Література.

1. Монографія по продукту. 2. W. Lang et al. Int. J. of Stroke 2013; Лютий 8 (2): 95–104. 3. W.D. Heiss et al. Stroke 2012;43: 630–636. 4. G. Ladurner et al. J. Neural Transmission, 2005; 112: 415–28. 5. Drugs of Today 2012, 48 (Додаток А): 43–61. 6. Церебролізін® у лікуванні судинної деменції (Огляд), опубліковано видавництвом John Wiley & Sons Copyright © 2013 Cochrane Collaboration. 7. X.A. Alvarez et al. Eur. J. of Neurology 2006, 13 (1): 43–54. 8. X.A. Alvarez et al. Current Alzheimer Res 2011, 8 (5): 583–91. 9. Мищенко Т.С., Дзак Л.А., Смоланка В.И., Москово С.П. и др. МНЖ. № 2 (24) 2009.



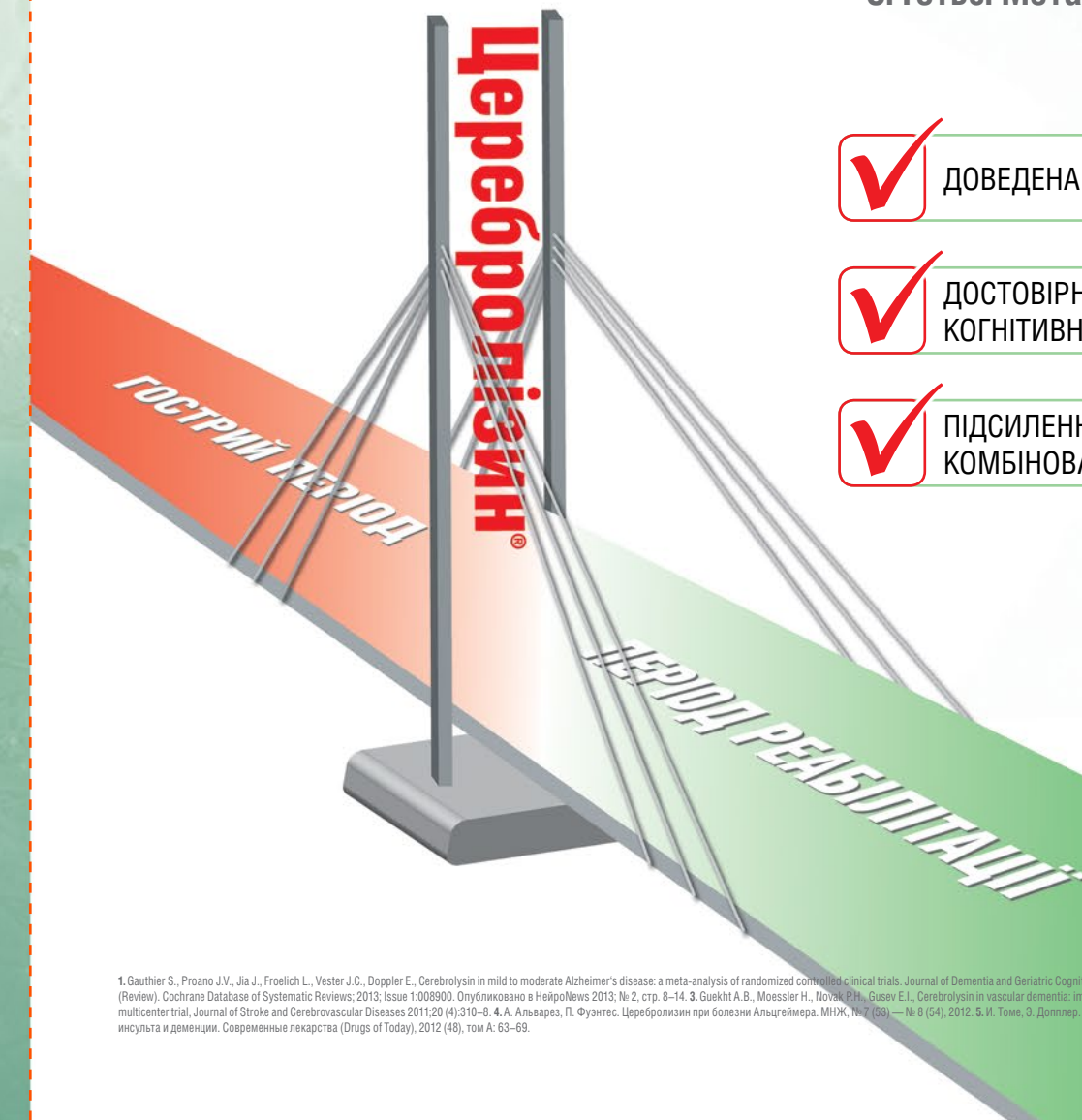
Україна, м. Київ, 04070,
вул. Набережно-Хрещатицька, 9, офіс 5-А
тел.: (044) 545 77 10, факс: (044) 224 57 46(7)

Церебролізін®

У ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА:

С. Готьє. Метааналіз рандомізованих клінічних випробувань¹

- ✓ **ДОВЕДЕНА БЕЗПЕКА¹⁻⁵**
- ✓ **ДОСТОВІРНЕ ПОКРАЩЕННЯ КОГНІТИВНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ¹⁻⁴**
- ✓ **ПІДСИЛЕННЯ ЕФЕКТУ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ⁴**



¹Gauthier S., Proano J.V., Jia J., Froelich L., Vester J.C., Doppler E., Cerebrolysin in mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Journal of Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2015 (in press). 2. N. Chen et al. Cerebrolysin in Vascular Dementia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013; Issue 1:008900. Опубліковано в NeuroNews 2013; № 2, стр. 8–14. 3. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2011;20 (4):310–8. 4. А. Альварес, П. Фуантес. Церебролізін при болезні Альцгеймера. МНЖ. № 7 (54) — № 6 (54), 2012. 5. И. Томе, З. Доплер. Профиль безопасности Церебролізіна: данные клинических исследований инсульта и деменции. Современные лекарства (Drugs of Today), 2012 (48), том А: 63–69.

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ВКЛЮЧЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження	Приховання рандомізації	РКВ* було припинено передчасно	Засліплені пацієнти	Засліплені лікарі	Засліплені збирачі даних	Засліплені оцінювачі даних
Alvarez et al., 2006	Так	Ні	Так	Так	Так	Так
Panisset et al., 2002	Так	Ні	Так	Так	Так	Так
Ruether et al., 2001	Так	Ні	Так	Так	Так	Так
Ruether et al., 1994	Так	Ні	Так	Так	Так	Так
Bae et al., 2000	Так	Ні	Так	Так	Так	Так
Xiao et al., 2000	Так	Ні	Так	Так	Так	Так

Змішаний метааналіз, що включає індивідуальні дані пацієнтів (IPD) та сукупні дані (AD), які отримано з публікацій включених досліджень, забезпечує найзмістовніший огляд результатів з клінічної ефективності разом з більш високим рівнем валідності

* РКВ – рандомізоване контрольоване випробування.

Глобальна користь

Дослідження	CIBIC +	CGI	ADAS-cog+	ADAS-cog	MMSE	ZVT
Alvarez (2006)	×		×			
Panisset (2002)	×			×		
Ruether (2001)		×		×		
Bae (2000)		×		×		
Xiao (2000)		×			×	
Ruether (1994)		×				×

Критерії ефективності було використано в якості первинних кінцевих точок у включених дослідженнях:

- **CIBIC+** – Шкала оцінки стану пацієнта на підставі враження лікаря і осіб, що доглядають за пацієнтами
- **CGI** – Шкала загального клінічного враження (2 пункт CGI)
- **ADAS-cog+** – Шкала оцінки тяжкості хвороби Альцгеймера – підшкала оцінки когнітивної функції, модифікована (14 пунктів)
- **ADAS-cog** – Шкала оцінки тяжкості хвороби Альцгеймера – підшкала оцінки когнітивної функції (11 пунктів)
- **MMSE** – Коротка шкала оцінки психічного стану
- **ZVT** – Тест на зорово-моторну координацію

Глобальна клінічна зміна

Когнітивна функція

Характеристики включених досліджень

ДОСЛІДЖЕННЯ	Тривалість	Кількість інфузій*	Заг. кількість рандомізованих пацієнтів	Заг. кількість пацієнтів, отрим. лікування (ITT)	Валід. кількість пацієнтів із первинною когнітивною функцією, місяць**	Валід. кількість пацієнтів з вищою когнітивною функцією, місяць**	Кількість валідних пацієнтів із загальними клінічними покращеннями, місяць**	Кількість валідних пацієнтів із загальними клінічними покращеннями, місяць**	Вік (середній)	Жінки (%)	MMSE (середній)							
Alvarez et al., 2006 ¹	6 м	36	139	123	88,5%	123	100%	115	93,5%	123	100%	123	100%	115	93,5%	73,6	70,7	19,7
Panisset et al., 2002 ²	6 м	20	192	187	97,4%	180	96,3%	167	89,3%	184	98,4%	173	92,5%	74,2	58,3	20,6		
Ruether et al., 2001 ³	6 м	40	149	144	96,6%	144	100,0%	136	94,4%	144	100%	136	94,4%	73	58,3	17,3		
Ruether et al., 1994 ⁴	6 м	20	120	120	100,0%	107	89,2%	101	84,2%	120	100%	101	84,2%	71,5	65,8	21,6		
Bae et al., 2000 ⁵	4 w	20	53	53	100,0%	53	100,0%	53	100%	71,4	66,2	15,7		
Xiao et al., 2000 ⁶	4 w	20	157	157	100,0%	156	99,4%	156	99,4%	70,4	50,3	19		
Combined Studies	var.	var.	810	784	96,8% ^a	763	97,3% ^b	519	90,4% ^a	780	99,5% ^b	525	91,5% ^c	72,5	60,3	19,3		

* Пацієнти отримували плацебо або Церებролізину 30 мл/добу (кількість інфузій протягом періоду лікування).

** Спостережувані випадки (OS) з валідними даними щодо відповідної оцінки.

*** Загальна тривалість дослідження 4 тижні.

¹ Alvarez X.A., Cabaleros R., Laredo M., Couceiro V., Sampredo C., Varela M., 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; 13: 46–54. ² Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M., Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. J Neural Transm 2002; 109:1089–1104. ³ Ruether E., Husmann R., Kinzler E., Diabi E., Klingler D., Spatt J., et al., 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. ⁴ Ruether E., Ritter R., Apcecha M., Freytag S., Windisch M., Efficacy of the peptidergic nootropic drug Cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). Pharmacopsychiatry 1994; 27: 32–40. ⁵ Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K., Hoon Oh B., Choi K.G., Lee H.S., et al., A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1566–1571. ⁶ Xiao S.F., Yan H.Q., Yao P.F., and the Cerebrolysin Study Group, Efficacy of PPF 1070 (Cerebrolysin) in patients with Alzheimer's disease. Clin Drug Investig 2000; 19: 43–53.

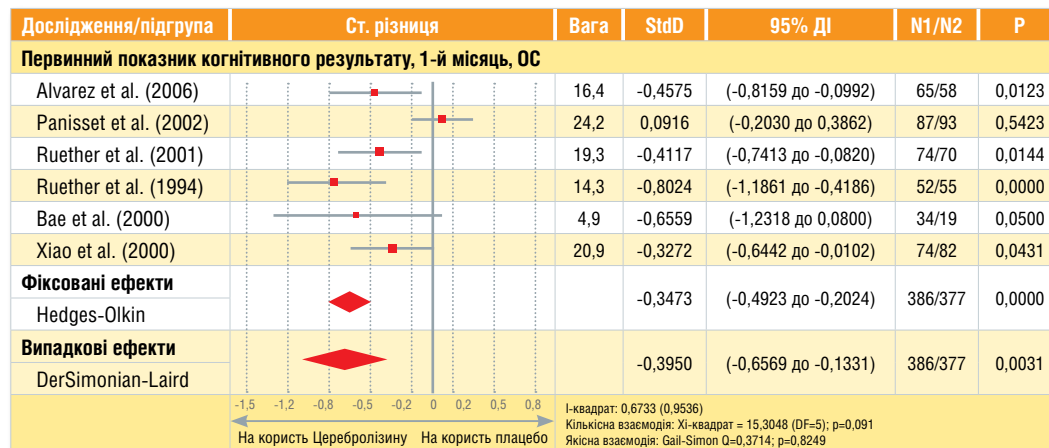
a) Відсоткове відношення до всіх рандомізованих пацієнтів.

b) Відсоткове відношення до всіх ITT-пацієнтів.

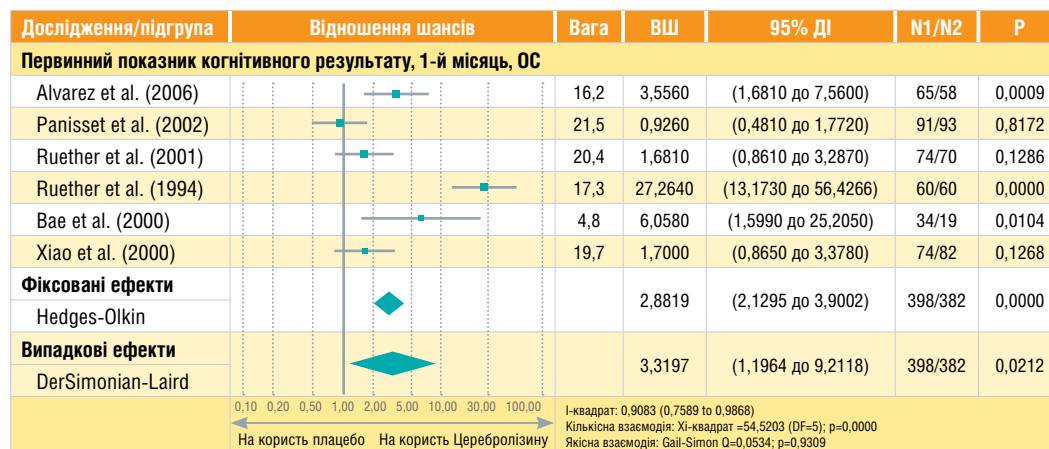
c) Відсоткове відношення до всіх ITT-пацієнтів у 6-місячних дослідженнях (N=574).

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

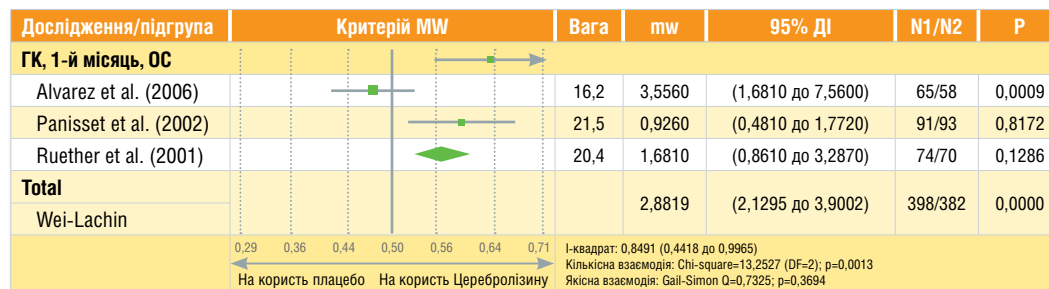
Первинний критерій ефективності через 1 місяць



Когнітивна функція: порівняння Церებролізину (30 мл/добу) з плацебо через 1 місяць; зміна відносно вихідних значень, вираженість ефекту: стандартизована різниця середніх значень (SMD); ОС



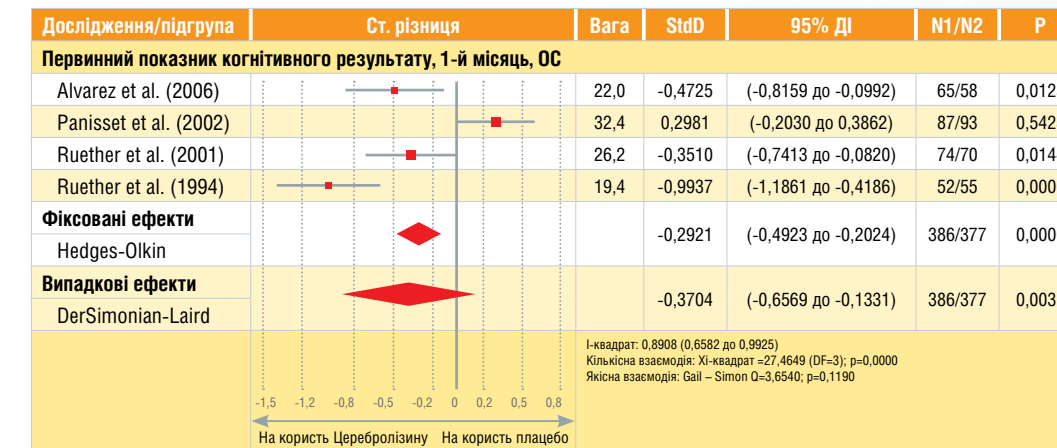
Загальне клінічне покращення: порівняння Церებролізину (30 мл/добу) з плацебо через 6 місяців; вираженість ефекту: відношення шансів (ВШ); ОС



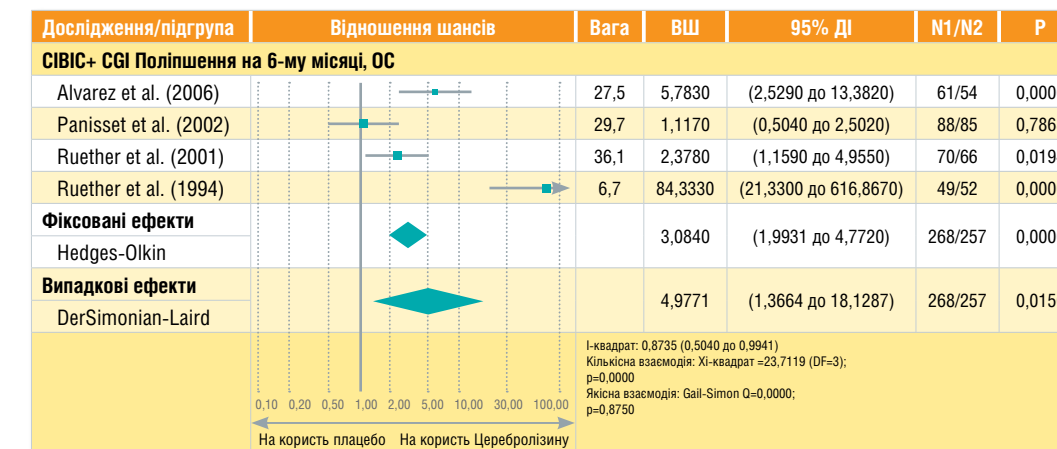
Глобальна користь: порівняння Церებролізину (30 мл/добу) з плацебо через 1 місяць; глобальна клінічна зміна плюс первинний показник когнітивного результату (багатофакторні) вираженість ефекту: критерій Манна-Уїтні (MW); ОС

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

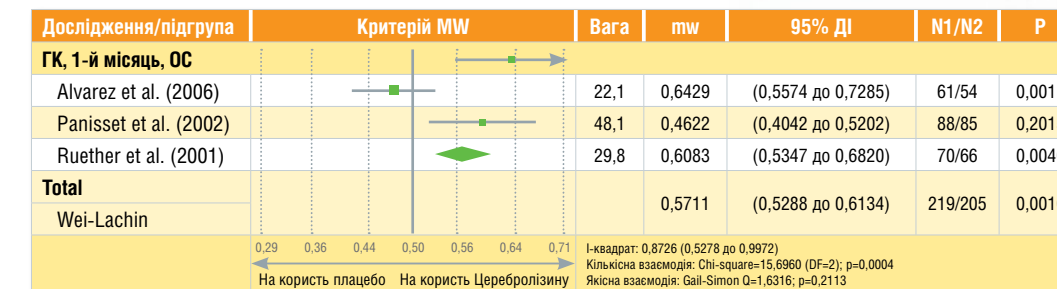
Первинний критерій ефективності через 6 місяців



Когнітивна функція: порівняння Церებролізину (30 мл/добу) з плацебо через 6 місяців; зміна відносно вихідних значень, вираженість ефекту: стандартизована різниця середніх значень (SMD); ОС



Загальне клінічне покращення: порівняння Церებролізину (30 мл/добу) з плацебо через 6 місяців; вираженість ефекту: відношення шансів (ВШ); ОС



Глобальна користь: порівняння Церებролізину (30 мл/добу) з плацебо через 6 місяців; глобальна клінічна зміна плюс первинний показник когнітивного результату (багатофакторні) вираженість ефекту: критерій Манна-Уїтні (MW); ОС