



# **Церебrolізин® в лікуванні легкого і середнього ступеня важкості хвороби Альцгеймера: Метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень**

*Gauthier S et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2015;39:332-47  
(open access article)*

# Рівні доказовості



**Церебролізін®**

Возз'єднує нейрони.  
Надихає на життя.

# Метааналіз рандомізованих досліджень

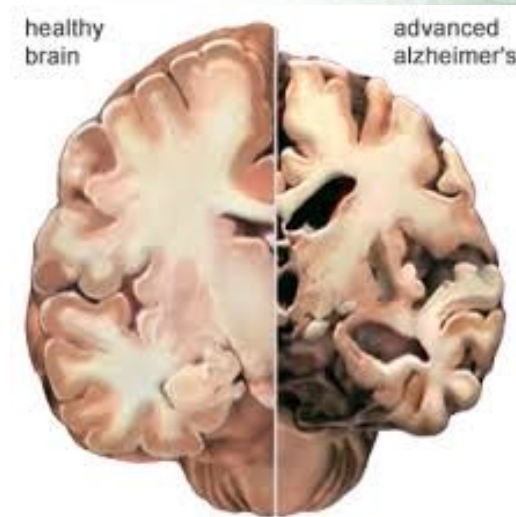
**Рівень 1**  
(найвищий рівень  
доказовості)



Метою метааналізу було відповісти на питання:

**“Чи може Церебrolізін покращити когнітивні функції, глобальний клінічний результат і глобальну користь через 4 тижні та через 6 місяців після початку лікування у пацієнтів з хворобою Альцгеймера легкого і середнього ступеня важкості?”**

# Типи деменції



Судинна деменція (СД) виникає в результаті порушення кровообігу в тканинах головного мозку

СД часто виникає після гострого інсульту.

Хвороба Альцгеймера (ХА), накопичення амілоїду в паренхімі головного мозку і стінках судин, призводить до втрати зв'язків між нейронами, смерті нейронів та зменшення об'єму головного мозку.



# Відбір досліджень для метааналізу

- Тільки рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження
- Пошук в наукових базах даних:
  - PubMed
  - База даних Кокранівської групи за пошуковим словом „Церебrolізін“
  - Великий огляд застосування Церебrolізіну, проведений Центром об'єднаних Нейронаук (New Jersey 2009)
  - references from reviews
  - Список досліджень Церебrolізіну, наданих спонсором
- Відібрано 6 досліджень з участю більше 1400 пацієнтів

# Характеристика досліджень

| Дослідження           | Тривалість | Пацієнти   | Включено в дослідження |              | MMSE (середній ) | Вік (середній) | Жінки       |
|-----------------------|------------|------------|------------------------|--------------|------------------|----------------|-------------|
|                       |            | (N)        | (N)                    | (%)          |                  |                | (%)         |
| Alvarez et al., 2006  | 6 міс      | 139        | 123                    | 88.5%        | 19.7             | 73.6           | 70.7        |
| Panisset et al., 2002 | 6 міс      | 192        | 187                    | 97.4 %       | 20.6             | 74.2           | 58.3        |
| Ruether et al., 2001  | 6 міс      | 149        | 144                    | 96.6%        | 17.3             | 73.0           | 58.3        |
| Ruether et al., 1994  | 6 міс      | 120        | 120                    | 100.0%       | 21.6             | 71.5           | 65.8        |
| <b>ВСЬОГО 6 міс</b>   |            | <b>600</b> | <b>574</b>             | <b>95.7%</b> | <b>19.8</b>      | <b>73.2</b>    | <b>62.7</b> |
| Bae et al., 2000      | 4 т        | 53         | 53                     | 100.0%       | 15.7             | 71.6           | 66.2        |
| Xiao et al., 2000     | 4 т        | 157        | 157                    | 100.0%       | 19.0             | 70.4           | 50.3        |
| <b>ВСЬОГО 4 тижні</b> |            | <b>810</b> | <b>784</b>             | <b>96.8%</b> | <b>19.3</b>      | <b>72.5</b>    | <b>60.3</b> |

**Режим дозування:** У всіх дослідженнях лікування продовжувалось протягом 4 тижнів (20 інфузій)  
**30 мл Церебролізину в день**

MMSE (Mini-Mental State Examination / 10-20 = середня важкість)

**Церебролізін®**

Возз'єднує нейрони.  
Надихає на життя.



# Первинні кінцеві точки досліджень

Глобальна користь

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

Глобальна клінічна  
зміна

Когнітивна функція

Глобальна користь – це поєднання глобальної клінічної зміни і когнітивної функції

CIBIC+

Clinical Interview-based Impression of Change **plus** caregiver input

CGI

Clinician's **G**lobal Impression of Change (Item 2 of CGI)

ADAS-cog+

Alzheimer's **D**isease **A**ssessment **S**cale – **c**ognitive subpart – **m**odified (14 items)

ADAS-cog

Alzheimer's **D**isease **A**ssessment **S**cale – **c**ognitive subpart (11 items)

MMSE

**M**ini-**M**ental **S**tate **E**xamination

ZVT

**Z**ahlen-**V**erbindungs-**T**est (*Trail-Making Test*)

# Шкала CIBIC+

Враження клініциста про динаміку, яке базується на інтерв'ю з пацієнтом та людьми, що доглядають

Впечатление клинициста о динамике, основанное на интервью (CIBIC)  
(продолжение)

СОБЕСЕДОВАНИЕ С СИДЕЛКОЙ (опекуном)

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЙ/КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС

| ОБЛАСТЬ                     | ИССЛЕДОВАНИЯ                                                                                                                       | ЗАМЕТКИ |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ЯЗЫК                        | Выразительность<br>Понимание<br>Подбор слов<br>Называние,<br>количественное<br>определение<br>Повторение<br>Следование инструкциям | СИДЕЛКА |
| ДВИГАТЕЛЬНАЯ<br>АКТИВНОСТЬ  | Общая активность<br>Суточный паттерн<br>Перемещение<br>Нарушения движения<br>Необычные движения                                    | СИДЕЛКА |
| СУЖДЕНИЕ<br>РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ | Поведение пациента в<br>ситуациях, требующих<br>принятия решения                                                                   | СИДЕЛКА |

ПОВЕДЕНИЕ

| ОБЛАСТЬ                          | ИССЛЕДОВАНИЯ                                                                                                                                                                                                                                            | ЗАМЕТКИ |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| СОДЕРЖАНИЕ<br>МЫСЛЕЙ             | Организация<br>Уместность<br>Выражение агрессии                                                                                                                                                                                                         | СИДЕЛКА |
| ГАЛЛЮЦИНАЦИИ<br>БРЕД/<br>ИЛЛЮЗИИ | Слуховые/зрительные<br>Ошибочные предположения                                                                                                                                                                                                          | СИДЕЛКА |
| ПОВЕДЕНИЕ/<br>НАСТРОЕНИЕ         | Эмоциональная реакция/<br>Лабильность Необычность/<br>Неестественность/<br>Расторможенность<br>Мотивация/Энергичность<br>Блуждание<br>Ажитация/Агрессия/<br>Враждебность<br>Связанное с депрессией<br>Связанное с тревогой<br>Уместность/взаимодействие | СИДЕЛКА |

Оцінка: **1** (краще) – **7** (найгірше)

- 
- 1: Значне покращення
  - 2: Покращення
  - 3: Мінімальне покращення
  - 4: Без змін
  - 5: Незначне погіршення
  - 6: Погіршення
  - 7: Значне погіршення



# Шкала CGI (Clinical Global Impression)

## Враження клініциста про динаміку

- Висновок про важкість захворювання та вираженість його динаміки

- Оцінка: **1** (краще) – **7** (найгірше)



- 1: Значне покращення
- 2: Покращення
- 3: Мінімальне покращення
- 4: Без змін
- 5: Незначне погіршення
- 6: Погіршення
- 7: Значне погіршення

# Шкала ADAS-cog / ADAS-cog+

- Дослідження когнітивних функцій – оцінка пам'яті, уваги, мови, орієнтації в просторі, розумових здібностей
- Більш висока оцінка – більш виражені когнітивні порушення

Оценка ADAS-cog: 0 (краща) – 70 (гірша)

Оценка ADAS-cog+: 0 (краща) – 85 (гірша)

Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (ADAS-cog +) (продолжение)

## 6. Ориентация

### Инструкции/задания

Задайте пациенту приведенные ниже вопросы, по одному вопросу за раз. Убедитесь, что пациент не видит ни часов, ни календаря.

За каждый неправильный ответ дается один балл (максимально 8 баллов).

| Оценка      | Правильно | Неправильно |                             |
|-------------|-----------|-------------|-----------------------------|
| ЛИЧНОСТЬ    |           |             | (точно)                     |
| ДЕНЬ НЕДЕЛИ |           |             | (точно)                     |
| ДАТА        |           |             | (± 1 день)                  |
| МЕСЯЦ       |           |             | (точно)                     |
| ГОД         |           |             | (точно)                     |
| ВРЕМЯ ГОДА  |           |             | (± 2 недели)                |
| ВРЕМЯ СУТОК |           |             | (± 1 час)                   |
| МЕСТО       |           |             | (хотя бы неполное название) |

ОЦЕНКА:  
(число неправильных ответов)

Комментарии: \_\_\_\_\_

# Шкала MMSE (Mini-Mental State Examination)

## Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

| ФИО _____                                                                                                                       |             | Дата _____ |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|--|
| Проба                                                                                                                           | Оценка      | Балл       |  |
| 1.Ориентировка во времени:<br>Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)                                        | 0 - 5       |            |  |
| 2.Ориентировка в месте:<br>Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)                                            | 0 - 5       |            |  |
| 3.Восприятие:<br>Повторите три слова: карандаш, дом, копейка                                                                    | 0 - 3       |            |  |
| 4.Концентрация внимания и счет:<br>Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо:<br>Произнесите слово "земля" наоборот     | 0 - 5       |            |  |
| 5.Память<br>Припомните 3 слова (см. пункт 3)                                                                                    | 0 - 3       |            |  |
| 6.Речь:<br>Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?"<br>Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но" | 0 - 3       |            |  |
| Выполнение 3-этапной команды:<br>"Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"                      | 0 - 3       |            |  |
| Чтение: "Прочтите и выполните"                                                                                                  | 0 - 2       |            |  |
| 1. Закройте глаза<br>2. Напишите предложение<br>3. Срисуйте рисунок                                                             | 0 - 1       |            |  |
|                                               |             |            |  |
| <b>Общий балл:</b>                                                                                                              | <b>0-30</b> |            |  |

- Коротка оцінка психічного статусу
- Оцінка: **0 (гірший)** – **30 (найкращий)**

28 – 30 = Немає когнітивних порушень

25 – 27 = Когнітивні порушення

19 – 24 = Деменція легкого ступеня важкості

10 – 18 = Деменція середнього ступеня

важкості

0 – 9 = Важка деменція

# Тест ZVT (Zahlen-Verbindungs-Test)

- Чутливий інструмент для дослідження швидкості когнітивних процесів
- Тест з'єднання ліній оцінюється по часу, необхідному для з'єднання усіх номерів

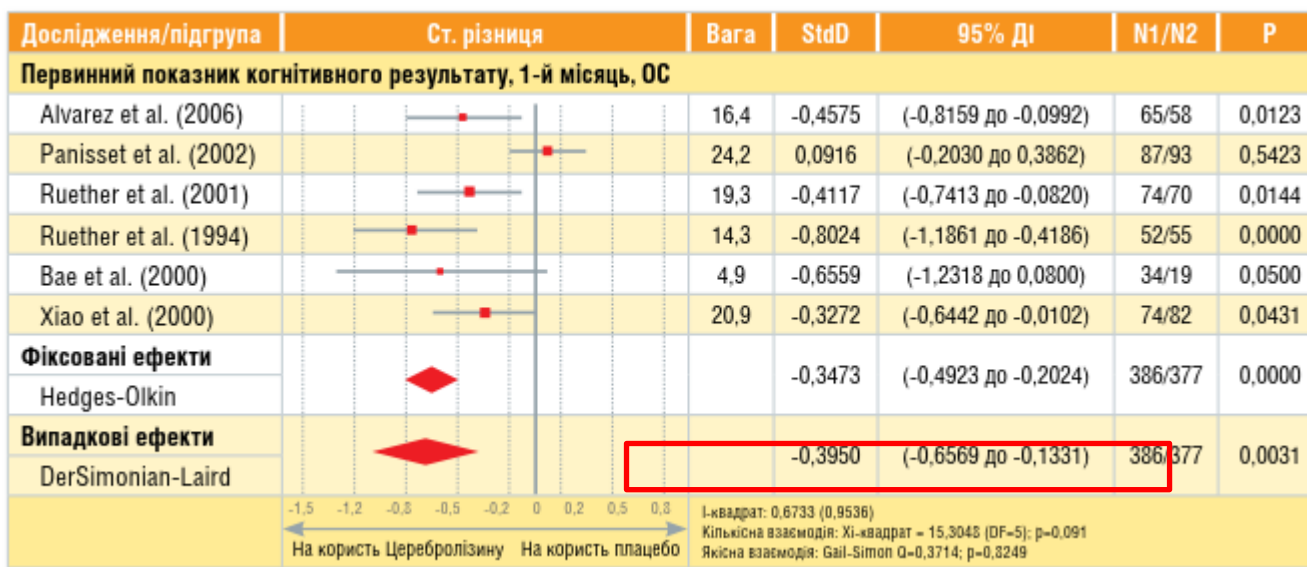




# Оцінка когнітивної функції через 4 тиж

## Порівняння Церебrolізину (30 мл /добу) з плацебо

Зміни відносно вихідних значень , вираженість ефекту: SMD, ОС

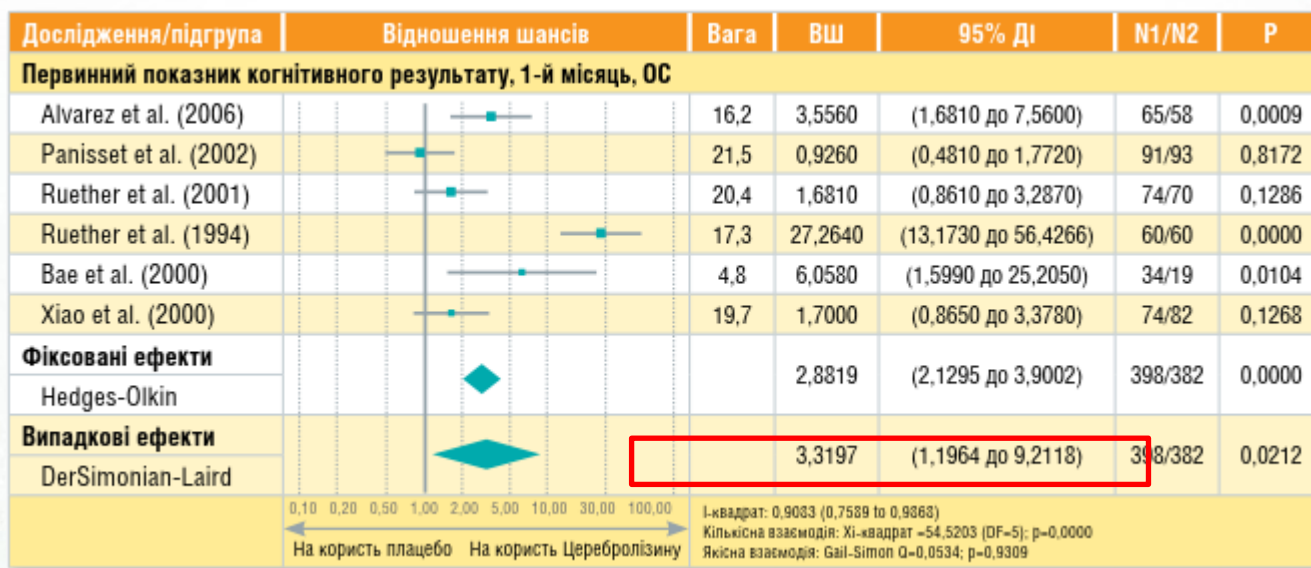


→ Доведена висока ефективність Церебrolізину в пацієнтів з хворобою Альцгеймера відносно покращення когнітивної функції до 4 тижня лікування

# Загальне клінічне покращення через 4 тиж

## Порівняння Церебролізину (30 мл /добу) з плацебо

Оцінка ефекту: OR, OC



→ Після 4 тижнів лікування статистично достовірний вплив Церебролізину на глобальне клінічне покращення переважає плацебо в три рази

**Церебролізін®**

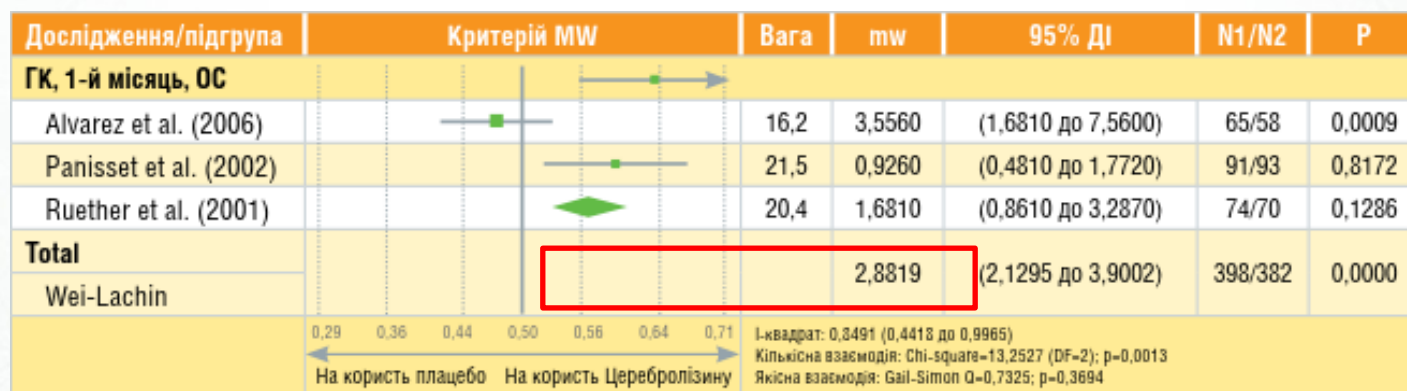
Возз'єднує нейрони.  
Надихає на життя.

**EVER**  
PHARMA

# Оцінка глобальної користі через 4 тиж

Порівняння Церебrolізину (30 мл /добу) з плацебо

Вираженість ефекту: критерій Манна-Уїтні (MW), ОС



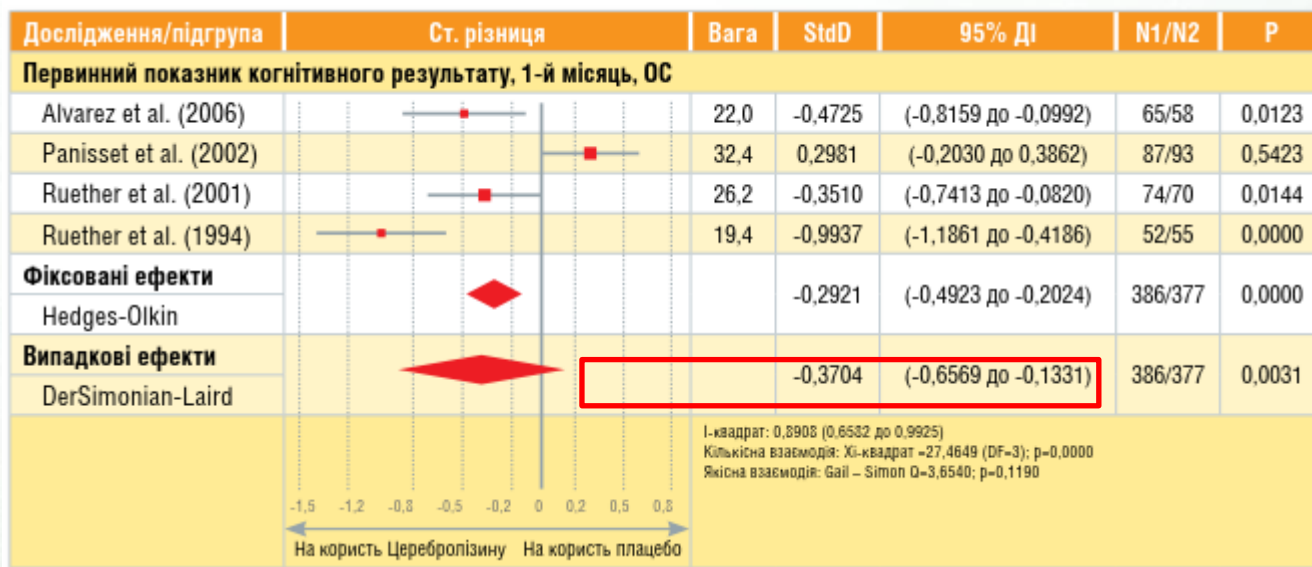
→ Доведена статистично достовірна перевага Церебrolізину в сторону глобальної користі для пацієнта через 4 тижні після початку лікування



# Оцінка когнітивної функції через 6 міс

## Порівняння Церебrolізину (30 мл /добу) з плацебо

Зміни відносно вихідних значень , вираженість ефекту: SMD, ОС

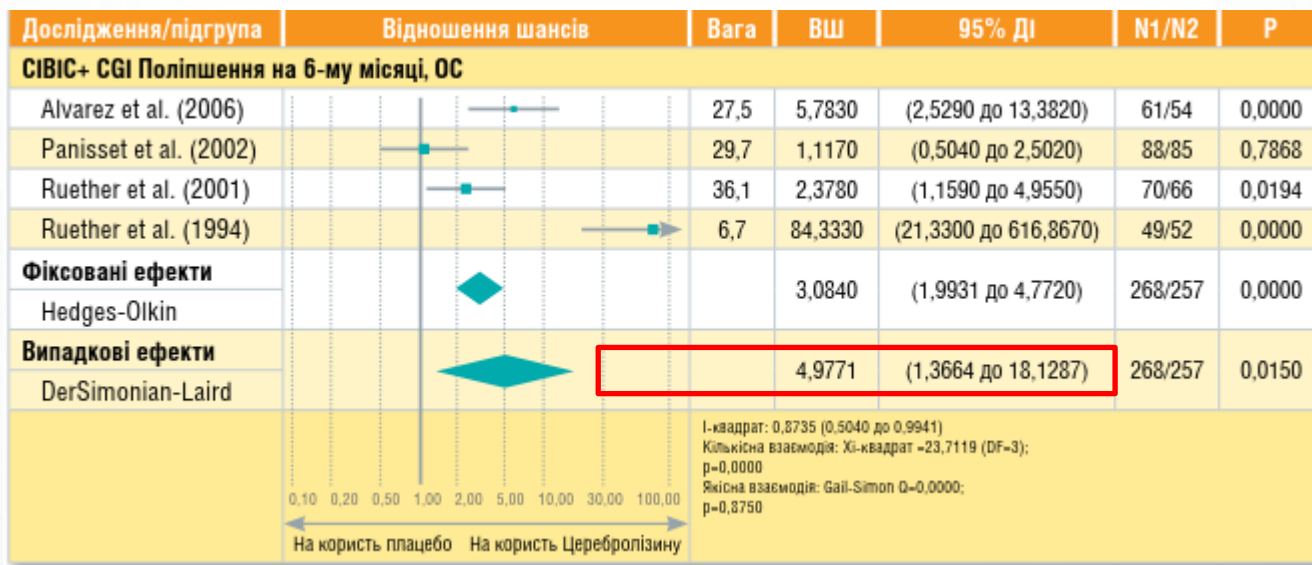


→ Доведена висока ефективність Церебrolізину в сторону покращення когнітивної функції після 6 місяців від початку лікування



# Загальне клінічне покращення через 6 міс

Порівняння Церебrolізину (30 мл /добу) з плацебо  
Оцінка ефекту: OR, OS

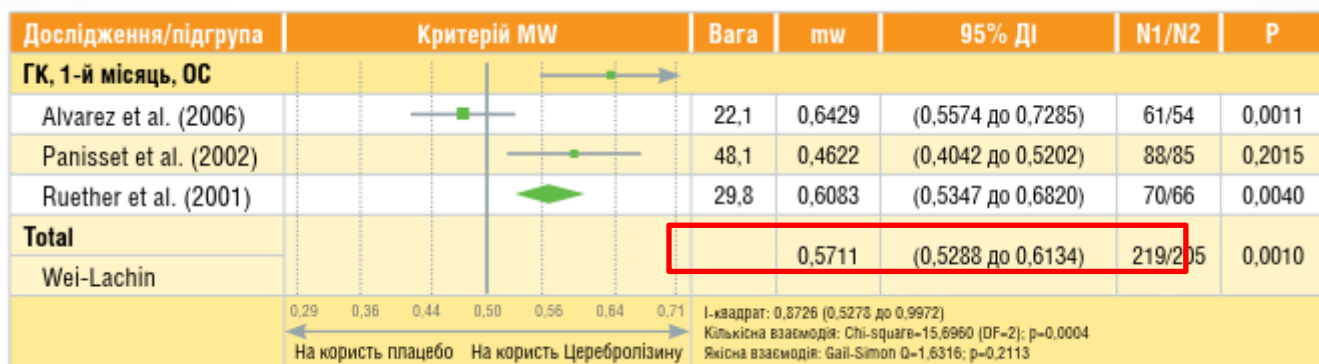


→ Після 4 тижнів лікування статистично достовірний вплив Церебrolізину на глобальне клінічне покращення переважає плацебо в 5 разів

# Оцінка глобальної користі через 6 міс

Порівняння Церебролізину (30 мл /добу) з плацебо

Вираженість ефекту: критерій Манна-Уїтні (MW), ОС



→ Статистично достовірна перевага Церебролізину в сторону глобальної користі для пацієнта зберігається протягом як мінімум 6 місяців.

**Церебролізин®**

Возв'єднує нейрони.  
Надихає на життя.

**EVER**  
PHARMA

# Висновки

- **Клінічно значуще покращення когнітивної функції** у пацієнтів з хворобою Альцгеймера спостерігалось вже через **4 тижні** лікування **Церебrolізином** і зберігалось мінімум **6 місяців** після лікування.
- **Безпека Церебrolізину** порівнянна з плацебо, **сприятливе співвідношення ризик-користь** у пацієнтів з легким та середнім ступенем важкості хворобою Альцгеймера.
- **Вплив Церебrolізину на покращення когнітивних функцій** переважає мемантин, безпека переважає донепезил в дозі 10 мг.

| Препарат         | Розмір ефекту: когнітивне покращення 24 тиж                                                    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мемантин         | SMD = 0.14 <small>fixed-effect model</small>                                                   |
| Церебrolізін     | SMD = 0.29 <small>fixed-effect model</small><br>SMD = 0.37 <small>random-effects model</small> |
| Донепезил (10mg) | SMD = 0.50 <small>fixed-effect model</small>                                                   |