

# Профиль безопасности церебролизина: данные из клинических исследований деменции и инсульта

Thome J., Doppler E.

Безопасность церебролизина была подтверждена в течение многих лет его клинического применения, в ходе постмаркетинговых наблюдений и на основании результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований. Наблюдаемые побочные действия при приеме церебролизина носили преимущественно легкий и временный характер. Из наиболее часто встречающихся побочных эффектов были отмечены головокружение, тревожное возбуждение и ощущение жара. При проведении контролируемых клинических исследований, анализ которых представлен в настоящем обзоре, частота побочных эффектов в группах пациентов с терапией церебролизином и плацебо-группах была одинаковой. Церебролизин был также безопасен при совместном применении с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена и ингибиторами холинэстеразы, такими как донепезил или ривастигмин. Введение церебролизина не приводило к значительным изменениям лабораторных и жизненно важных показателей.

## Введение

Данные о безопасности, полученные в результате клинических исследований деменции, инсульта и травматического повреждения головного мозга, свидетельствуют о хорошем соотношении "выгоды/риски" для церебролизина. Необходимо отметить, что в случае лечения церебролизином пожилых пациентов, подобные побочные эффекты являются для них типичными в силу возрастных изменений организма и могут наблюдаться даже без использования препарата. Возможно, однако, что побочные эффекты, возникающие при клиническом применении церебролизина, имели место, но не были опубликованы или были опубликованы, но не попали в поле нашего внимания и, таким образом, не были включены в настоящий обзор.

## Оценка клинической безопасности церебролизина при лечении деменции

Деменция характеризуется нарушением памяти, снижением интеллектуальных способностей, изменениями личности и поведенческими нарушениями (Диагностическое и статистическое руководство по психическим болезням [DSM]-IV-TR, Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра [ICD-10]), при этом симптомы бывают настолько тяжелы, что влияют на социальную активность и способность выполнять работу. Деменция может быть следствием разнообразных церебральных расстройств – к их наиболее частым формам относят хронические нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СоД) [1]. И

хотя эти две формы рассматривают как различные клинические состояния, элементы сосудистого заболевания часто присутствуют также и при БА.

В ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований было обнаружено симптоматическое улучшение в когнитивном, функциональном и глобальном доменах на фоне лечения церебролизином, которое удерживалось в течение нескольких месяцев после окончания лечения, что свидетельствует о потенциальной модификации патофизиологических процессов данным препаратом у пациентов с БА и СоД.

Перечень всех клинических исследований, в которых приведены данные о безопасности церебролизина при лечении деменции и которые обсуждаются в рамках настоящего обзора, представлен в табл. 1.

Наиболее частые побочные явления, на которые поступали жалобы не менее чем 5% пациентов в каждой из групп ле-

**Таблица 1.** Клинические исследования, в которых приведены данные о безопасности церебролизина при лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции (использовались разные дозы церебролизина, см. соответствующий столбец)

Основной исследователь	Количество пролеченных пациентов (церебролизин/контроль)	Доза (мл)	Количество инфузий	Средний возраст (церебролизин/контроль)
<b>Болезнь Альцгеймера</b>				
<i>Плацебо<sup>1</sup>-контролируемые исследования</i>				
Bae [4]	53 (34/19)	30	20	73,1/69,0
Panisset [8]	189 (95/94)	30	20	73,2/75,2
Ruether [9]	144 (74/70)	30	2×20	73,0/73,5
Alvarez [3]	269 (64; 69; 71/65)	10; 30; 60	36	72,2; 73,4; 74,6/73,9
Ruether [10]	120 (60/60)	30	20	71,6/71,3
Xiao [12]	157 (74/83)	30	20	69,8/70,9
Muresanu [7]	60 (30/30)	30	30	Данные недоступны
<i>Исследования с активным препаратом сравнения</i>				
Alvarez [2]	200 (65/68 <sup>2</sup> ; 67 <sup>3</sup> )	10	2×20	75,1/76,0; 74,5
Gavrilova [5]	60 (30/30 <sup>4</sup> )	30	2×20	70,1/70,5
<b>Сосудистая деменция</b>				
<i>Плацебо-контролируемые исследования</i>				
Guekht [6]	240 (121/119)	20	2×20	67,1/67,6
Xiao [11]	147 (75/72)	30	20	69,9/69,6

<sup>1</sup>NaCl 0,9%; <sup>2</sup>Донепезил; <sup>3</sup>Церебролизин+донепезил; <sup>4</sup>Ривастигмин

чения независимо от тяжести и причины деменции, были обобщены из вышеупомянутых исследований и представлены в табл. 2 [2–12]. Побочные эффекты описаны с помощью терминологии Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA): предпочтительные термины были сгруппированы по системам тела и ранжированы по снижению частоты встречаемости относительно церебролизина. Следует обратить внимание на повышенную частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в группах с активным контролем, что по-видимому, связано с высокой частотой тошноты, диареи и других аналогичных побочных эффектов, возникающих при назначении холинэстеразных ингибиторов. В дополнение к исследованиям, представленным в табл. 1, в открытых исследованиях также был подтвержден благоприятный профиль соотношения "выгоды/риски" для церебролизина при лечении деменции – были отмечены, в основном, легкие и умеренные побочные эффекты, частота которых была низкой [13]. В редких случаях активирующее влияние церебролизина было связано с развитием тревожного возбуждения, а если препарат вводился слишком быстро, то наблюдалось головокружение и ощущение жара.

Большинство побочных эффектов протекали легко, они носили временный

характер и не были связаны с тестируемым препаратом. Церебролизин, как правило, был безопасен и хорошо переносился: частота побочных эффектов, наблюдаемых при его введении, была аналогична таковой при введении активного препарата сравнения или плацебо. В клинических исследованиях деменции, включенных в настоящий обзор, монотерапию церебролизинем получили 862 пациента; в общей сложности, у них было зарегистрировано 754 побочных эффекта (87,5 осложнений/100 пациентов). Для сравнения у 612 пациентов, получивших плацебо, было отмечено 476 побочных эффектов (77,8 осложнений/100 пациентов). То есть, наблюдаемые частоты побочных эффектов в обоих случаях одинаковы, что подтверждает безопасность церебролизина. Этот факт также говорит о том, что подобные побочные эффекты часто являются неспецифическими симптомами, которые типичны для людей пожилого возраста и возникают независимо от приема препарата. Важно отметить, что ряд побочных действий был связан непосредственно с процедурой выполнения инфузии, а не с тестируемым препаратом [14, 15].

В вышеупомянутых исследованиях в общей сложности сообщалось о 20 серьезных побочных эффектах (табл. 1). Все они были расценены исследователями как не связанные с приемом тестиру-

емого препарата, за исключением двух случаев возможной связи. К ним были отнесены один случай в контрольной группе (перелом шейки бедра) и один случай в группе приема церебролизина (лихорадка/общее недомогание/бактеремия). Было отмечено, что эти случаи связаны с введением препарата, но не с самим тестируемым препаратом. Гиперчувствительность или аллергические реакции, например лихорадка, при введении церебролизина наблюдались с очень низкой частотой (<1/10000).

Какие-либо клинически значимые отклонения в лабораторных и жизненно важных показателях отсутствовали. В целом, дозы церебролизина до 60 мл были безопасны и хорошо переносились пациентами, страдающими СоД или легкими/умеренными формами БА; признаки системной токсичности церебролизина выявлены не были. Побочные эффекты носили временный характер и были легкими по интенсивности. Очень важно, что церебролизин безопасен также и при использовании в комбинации с ингибиторами холинэстеразы, такими как донепезил или ривастигмин.

Однако инструкция по применению церебролизина, требует проявлять осторожность при использовании препарата в комбинации с антидепрессантами или ингибиторами моноаминоксидазы (MAO), в отношении возможности разви-

**Таблица 2.** Частота побочных эффектов в группах приема церебролизина, активным контролем и плацебо-группах, зафиксированная в клинических исследованиях болезни Альцгеймера и сосудистой деменции (обсуждение в тексте). См. ссылки [14] и [15] для информации об оригинальных исследованиях

Системно-органный класс <sup>1</sup> Предпочтительный термин	Частота (N) побочных эффектов (%)			
	Церебролизин (n=862)	Активный контроль (n=98)	Церебролизин + активный контроль (n=67)	Плацебо (n=612)
<b>Желудочно-кишечные расстройства</b>				
Тошнота	2,4 (21)	6,1 (6)	7,5 (5)	5,4 (33)
Диарея	1,0 (9)	6,1 (6)	7,5 (5)	1,0 (6)
Диспепсия	0,8 (7)	7,1 (7)	7,5 (5)	0,2 (1)
<b>Инфекции</b>				
Инфекция мочевыводящих путей	5,0 (43)	3,1 (3)	6,0 (4)	3,4 (21)
Назофарингит	0,6 (5)	6,1 (6)	6,0 (4)	0,0 (0)
<b>Расстройства метаболизма и питания</b>				
Анорексия	1,4 (9)	3,1 (3)	6,0 (4)	0,5 (3)
<b>Расстройства опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани</b>				
Мышечные спазмы	0,0 (0)	2,0 (2)	6,0 (4)	0,0 (0)
<b>Расстройства нервной системы</b>				
Головная боль	4,6 (40)	2,0 (2)	7,5 (5)	4,7 (29)
Головокружение	3,7 (32)	2,0 (2)	10,4 (7)	2,5 (15)
<b>Психические расстройства</b>				
Тревожное возбуждение	1,7 (15)	3,1 (3)	6,0 (4)	1,0 (6)
Тревога	1,7 (15)	6,1 (6)	4,5 (3)	1,0 (6)
Дистимическое расстройство	0,3 (3)	4,1 (4)	10,4 (7)	0,0 (0)

<sup>1</sup>По классификации MedDRA

тия аддитивных эффектов, хотя данные о таком неблагоприятном взаимодействии нигде не опубликованы. В подобных случаях рекомендуется снижать дозу антидепрессанта, но следует выяснить, насколько правильно поступать так с психиатрической точки зрения.

### Оценка клинической безопасности церебролизина при лечении инсульта

Инсульт является одной из главных причин смертности и инвалидизации, приводя примерно к пяти миллионам смертей по всему миру ежегодно [16]. Инсульт влечет за собой крайне негативное влияние вследствие длительной и часто дебилизирующей природы его эффектов на ментальные и психические функции, а также вследствие высокой частоты его рецидивов. Большая часть инсультов является ишемическими (85%), хотя процент геморрагических инсультов (внутричерепных, субарахноидальных) также не так уж мал [17, 18].

В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что церебролизин усиливает восстановление после инсульта глобальных, неврологических и моторных функций, когнитивной сферы и повседневной активности как при ранней, так и поздней госпитализации. В табл. 3 представлены все клинические исследования церебролизина где были приведены данные о безопасности препарата. Во всех этих исследованиях церебролизин назначали в качестве дополнительного средства к антиагрегантной или реологически активной терапии. Недавно было завершено и опубликовано исследование при участии большей популяции пациентов [19].

Наиболее частые побочные эффекты – сообщаемые не менее чем 5% пациентов в каждой из групп лечения, не зави-

симо от тяжести и типа инсульта – были обобщены по данным исследований, перечисленных в табл. 3, и представлены в табл. 4. Побочные эффекты описаны с помощью терминологии словаря MedDRA: подходящие термины были сгруппированы по системам тела и ранжированы по снижению частоты встречаемости относительно церебролизина.

Большая часть побочных эффектов квалифицировалась как легкая по интенсивности, носила временный характер и не была связана с тестируемым препаратом. Церебролизин был безопасен и хорошо переносился: частота побочных эффектов в группе приема церебролизина была даже ниже, чем в плацебо-группе. В исследованиях инсульта, перечисленных в табл. 3, 331 пациент получил лечение церебролизин, у которых, в общей сложности, было зарегистрировано 386 побочных эффектов (116,6 осложнений/100 пациентов). Для сравнения у 296 пациентов, получивших лечение плацебо, было отмечено 349 побочных эффектов (117,9 осложнений/100 пациентов). Указанные побочные эффекты часто являлись симптомами, типичными для инсульта, которые развивались независимо от приема препарата.

Частота серьезных побочных эффектов, в выделенных группах лечения, была очень низкой: 35 случаев было отмечено в группе приема церебролизина и 34 случая в плацебо-группе. Все эти события были расценены исследователями как не связанные с приемом тестируемого препарата, за исключением одного случая в группе с применением церебролизина (острая ретростеральная боль/диспноэ/гипергидроз) и трех случаев в плацебо-группе (гематемезис, большой судорожный припадок, аллергическое покраснение кожи), после чего все пациенты выздоровели без каких-либо последствий. Гиперчувствительность или аллергические реакции на це-

ребролизин, включая зуд, кожные реакции, местные воспалительные реакции, головную боль, боль в шее, боль в руках или ногах, боль в пояснице, диспноэ, озноб и шокоподобные состояния, наблюдались очень редко, с частотой <1/10000. Более того, уровень смертности был численно ниже в группе приема церебролизина (5,7%) по сравнению с плацебо-группой (6,8%); по мнению исследователей, смертность не была связана с приемом тестируемого препарата. Безопасность и эффективность церебролизина, а также смертность при его приеме, была оценена в рандомизированном контролируемом исследовании 1060 пациентов с острым инсультом [19, 20]. Спустя 90 дней кумулятивный процент пациентов, которые умерли, составил 6,6% в плацебо-группе, и только 5,3% в группе приема церебролизина. Время до наступления смерти в подгруппе пациентов с более тяжелым инсультом (исходный балл по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) был >12 (n=252)) характеризовалось статистически достоверным отношением рисков на уровне 1,9661 (95% доверительный интервал 1,0013/3,8602). Это указывает на явное превосходство церебролизина над плацебо (рис. 1).

Каких-либо клинически значимых отклонений по лабораторным и жизненно важным показателям обнаружено не было. Не зафиксировано увеличение частоты судорожных припадков у пациентов с соответствующим анамнезом. В целом, дозы церебролизина до 50 мл были безопасны и хорошо переносились пациентами с инсультом; признаки системной токсичности церебролизина отсутствовали. Церебролизин был эффективен при лечении инсульта как в случае ранней, так и поздней госпитализации. Однако, чем раньше началось лечение церебролизин, тем быстрее и эффек-

**Таблица 3.** Клинические исследования, в которых приведены данные о безопасности церебролизина при лечении ишемического и геморрагического инсульта (использовались разные дозы церебролизина, см. соответствующий столбец)

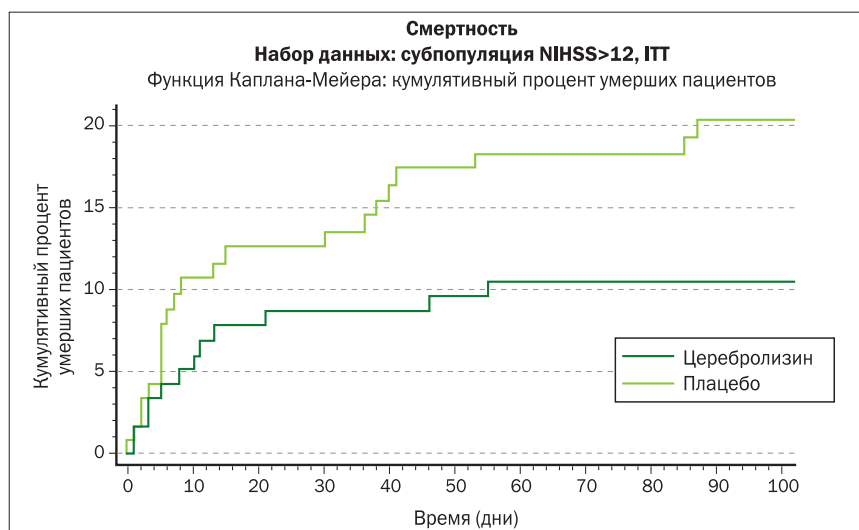
Основной исследователь	Количество пролеченных пациентов (церебролизин/контроль <sup>3</sup> )	Доза (мл)	Количество инфузий	Время, прошедшее до госпитализации (час)
<b>Ишемический инсульт</b>				
Ladurner [21]	146 (78/68)	50	21	24
Haffner [26, 27]	48 (24/24)	20	20	12
Herrschaft [24]	69 (35/34)	50	21	48
Skvortsova [28]	60 (20; 20/20)	10; 50	10	12
Skvortsova [25]	47 (24/23)	50	10	12
Lang [22]	119 (60/59)	30	10	3
<b>Геморрагический инсульт</b>				
Alvarez [2]	100 (51/49)	50	10	6–12
Gavrilova [5]	38 (19/19)	30	14	48

<sup>3</sup>NaCl 0,9%

**Таблица 4.** Частота побочных эффектов в группах с церебролизином и плацебо-группах, зафиксированная в клинических исследованиях ишемического и геморрагического инсульта (см. ссылки [14] и [15] для информации об оригинальных исследованиях)

Системно-органный класс <sup>1</sup> Предпочтительный термин	Частота (N) побочных эффектов (%)	
	Церебролизин (n=331)	Плацебо (n=296)
<b>Желудочно-кишечные расстройства</b>		
Запоры	6,9 (23)	10,5 (31)
Тошнота	5,1 (17)	6,4 (19)
Рвота	3,6 (12)	5,1 (15)
<b>Общие расстройства и реакции в месте введения препарата</b>		
Пирексия	9,1 (30)	8,4 (25)
<b>Инфекции</b>		
Инфекции мочевыводящих путей	6,9 (23)	12,2 (36)
<b>Расстройства нервной системы</b>		
Головная боль	7,9 (26)	8,8 (26)
<b>Психические расстройства</b>		
Инсомния	6,6 (22)	7,1 (21)
<b>Сосудистые расстройства</b>		
Гипертензия	9,4 (31)	11,1 (33)

<sup>1</sup>По классификации MedDRA



**Рис. 1.** Кривые Каплана-Мейера для времени смерти у пациентов с инсультом и исходным баллом по Шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) >12, получавших лечение церебролизином или плацебо. При проведении данного анализа была использована популяция пациентов, включенных в исследование и начавших получать упомянутые средства (ИТТ-популяция). (Воспроизведено с разрешения из Heiss W.D. и соавт. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: Results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // Stroke. – 2012. – V. 43, N. 3. – P. 630–636 [19])

тивнее происходило восстановление нарушенных неврологических функций [21, 22]. Поскольку лечение церебролизином является безопасным как при ишемическом, так и геморрагическом инсульте, терапию можно начинать очень рано, еще до того, как будет точно установлен тип инсульта [15]. Важно и то, что церебролизин безопасен при использовании в комбинации с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA): не наблюдалось увеличения количества или тяжести побочных эффектов, связанных с приемом rt-PA [22].

## Выводы

Данные клинических исследований, постмаркетинговых наблюдений и десятилетия клинического опыта подтверждают безопасность и хорошую переносимость церебролизина. В рандомизированных контролируемых исследованиях общая частота побочных эффектов при лечении церебролизином является очень низкой и сравнима с таковой при приеме плацебо. Профиль безопасности и переносимости церебролизина свидетельствует о возможности его использования для ле-

чения БА, СоД, инсульта и травматического повреждения головного мозга.

Возможно, что в связи с ростом использования препарата, со временем появится информация о вызываемых им необычных побочных эффектах, хотя до сих пор в ходе непрерывного мониторинга не было выявлено каких-либо значимых проблем с безопасностью или серьезных опасений при его применении.

## Благодарности

Авторы хотели бы выразить благодарность фармацевтической компании EVER Neuro Pharma за возможность доступа к неопубликованным данным [ссылки 19, 22–25].

## Конфликт интересов

Выпуск настоящего приложения к журналу Drugs of Today был поддержан фармацевтической компанией EVER Neuro Pharma, производителем церебролизина. Авторы не получали гонорары за написание данной статьи. Однако, E. Doppler является служащим EVER Neuro Pharma, а J. Thome получал гонорары за научные презентации и гранты за участие в научных конференциях от EVER Neuro Pharma, а также от других фармацевтических компаний, некоторые из которых производят препараты, используемые по тем же показаниям, что и церебролизин (Actelion, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Medice, Merz, Novartis, Pfizer and Servier).

**Данная публикация опубликована в сокращенном виде. Полная версия находится в представительстве компании Ever Neuro Pharma в Украине.**



**"ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ"**  
Представительство в Украине  
"Хорайзон Подол Бизнес Центр",  
офис 5-А, Киев, 04070  
ул. Набережно-Крещатицкая, 9  
Тел. 0 (44) 545-7710  
Факс 0 (44) 224-5746(7)  
www.cerebrolysin.com.ua