



Stefan Strilciuc<sup>(1)</sup>, László Vécsei<sup>(2)</sup>, Dana Boering<sup>(3)</sup>, Aleš Pražnikar<sup>(4)</sup>, Oliver Kaut<sup>(5)</sup>, Peter Riederer<sup>(6,7)</sup>, Leontino Battistin<sup>(8)</sup>

<sup>(1)</sup> — Department of Neuroscience, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

<sup>(2)</sup> — Department of Neurology, University of Szeged, Szeged, Hungary

<sup>(3)</sup> — SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen, Bad Wimpfen, Germany

<sup>(4)</sup> — Institute for Neurological Sciences, Queen Elisabeth University, Glasgow, Ireland

<sup>(5)</sup> — Department of Neurology, University of Bonn, Bonn, Germany

<sup>(6)</sup> — Clinic and Polyclinic for Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital of Wurzburg, Wurzburg, Germany

<sup>(7)</sup> — Department of Psychiatry, University Southern Denmark, Odense, Denmark

<sup>(8)</sup> — Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy

## БЕЗПЕКА ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ ДЛЯ НЕЙРОВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД І МЕТААНАЛІЗ ДВНАДЦЯТИ РАНДОМІЗОВАНИХ КОНТРОЛЬОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

### SAFETY OF CEREBROLYSIN FOR NEURORECOVERY AFTER ACUTE ISCHEMIC STROKE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF TWELVE RANDOMIZED-CONTROLLED TRIALS

**Ключові слова:** ішемічний інсульт; безпека; Церебралізін; нейрореабілітація

Ми провели систематичний пошук і метааналіз доступної літератури з метою визначення профілю безпеки Церебралізіну при гострому ішемічному інсульті, заповнивши наявні інформаційні прогалини щодо безпеки й суперечливих результатів. Ми здійснили пошук у базах даних EMBASE, PubMed і кокранівських систематичних оглядів і клінічних випробувань, проведених до кінця лютого 2021 року. Збір і аналіз даних проводили за допомогою методів, описаних у кокранівському посібнику для систематичних оглядів втручань. Усі результати щодо безпеки проаналізовані на основі співвідношення ризиків (*RR*) і їх 95 % довірчих інтервалів. Метааналіз об'єднав 2202 пацієнти з дванадцяти рандомізованих клінічних досліджень. Встановлено статистично невірогідні ( $p > 0,05$ ) відмінності між Церебралізином і плацебо в основному й підгруповому аналізі. Найнижча частота серйозних побічних подій порівняно з плацебо спостерігалася у разі використання найвищої дози Церебралізіну (50 мл), що свідчить про помірне зниження ( $RR = 0,6$ ). Ми спостерігали тенденцію до переваги високих доз Церебралізіну щодо виникнення серйозних побічних подій при лікуванні ішемічного інсульту середнього й тяжкого ступеня, що свідчить про певну дію препарату проти побічних подій. Цей комплексний метааналіз безпеки підтверджує профіль безпеки для пацієнтів, які отримували Церебралізін після гострого ішемічного інсульту, порівняно з плацебо.

**Keywords:** ischemic stroke; safety; Cerebrolysin; neurorehabilitation

We performed a systematic search and meta-analysis of available literature to determine the safety profile of Cerebrolysin in acute ischemic stroke, filling existing safety information gaps and inconsistent results. We searched EMBASE, PubMed, and Cochrane Database of Systematic Reviews and clinical trials up to the end of February 2021. Data collection and analysis were conducted using methods described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. All safety outcomes were analyzed based on risk ratios and their 95 % confidence intervals. The meta-analysis pooled 2202 patients from twelve randomized clinical trials, registering non-statistically significant ( $p > 0.05$ ) differences between Cerebrolysin and placebo throughout main and subgroup analyses. The lowest rate of serious adverse events, as compared to placebo, was observed for the highest dose of Cerebrolysin (50 mL), highlighting a moderate reduction (risk ratio = 0.6). We observed a tendency of superiority of Cerebrolysin regarding serious adverse events in high dose treatment courses for moderate-severe ischemic stroke, suggesting some effect of the agent against adverse events. This comprehensive safety meta-analysis confirms the safety profile for patients treated with Cerebrolysin after acute ischemic stroke, as compared to placebo.

#### 1. ВСТУП

Ішемічний інсульт і далі чинить величезний вплив на здоров'я населення і, як очікується, зберігатиме свій провідний внесок у глобальну смертність навіть у цьому столітті [1]. Дослідження показали, що пацієнти, які перенесли інсульт, мають широкий спектр несприятливих наслідків, серед них афазія, постінсультна тривога й депресія. За останнє десятиліття показники здоров'я пацієнтів з гострим ішемічним інсультом вірогідно покращилися, насамперед завдяки кращому загальному менеджменту кожного випадку, доступності індивідуальних лікарських втручань і прогресу в проведенні ендovasкулярних процедур. Однак системи охорони здоров'я стикаються з «розривом у догляді» (*care gap*), зокрема, через пандемію COVID-19,

що триває, а також з іншими факторами, які перешкоджають наданню якісних послуг [2]. Декілька факторів, у тому числі фінансові й інфраструктурні обмеження, обмежений досвід і клінічна невизначеність, усе ще перешкоджають дотриманню науково обґрунтованих клінічних настанов і оптимальних шляхів лікування [3].

Концепції нейропротекції та нейровідновлення після інсульту досліджували в багатьох клінічних умовах протягом останніх десятиліть з метою розшифрувати специфічну біологічну взаємодію між різними фармакологічними втручаннями та ендогенними захисними механізмами після ураження. Проте, лише кілька випробувань за останні десятиліття дали позитивні результати в широкій сфері захисту та реабілітації мозку [4]. Численні причини можуть пояснити цей результат, наприклад, ненадійні методологічні

підходи, що призвели до суперечливих доказів, терапевтичні схеми, які зосереджені на супресивних стратегіях, або надмірне дослідження втручань з одним (мономодальним) механізмом дії.

Церебролізін — це комбінація пептидів, що імітують біологічну дію нейротрофічних факторів, і амінокислот, отриманих з високоочищених безліпідних протеїнів головного мозку свиней, що сприяє нейротрофічній стимуляції (виживання й підтримка фенотипу високодиференційованих клітин), нейропротекції щодо впливу шкідливих агентів, нейромодуляції (наприклад, зміни нейрональної і синаптичної пластичності) і метаболічній регуляції (спрямована проти лактатацидозу й на підвищення стійкості до гіпоксичних умов) [5]. Продемонстровано, що Церебролізін успішно долає гематоенцефалічний бар'єр, незважаючи на різноманітні метаболічні й біохімічні процеси, які загалом утруднюють відновлення центральної нервової системи з фармакологічної точки зору [6—8]. Рандомізовані клінічні дослідження висвітлили ефективність і безпеку мультимодального втручання для відновлення рухових і неврологічних функцій після гострого ішемічного інсульту [9; 10].

Церебролізін рекомендований кількома клінічними практичними настановами як фармакологічний засіб при ішемічному інсульті як для гострої фази захворювання, так і для реабілітації після інсульту [11—13]. Попередні метааналізи профілю безпеки Церебролізіну дали суперечливі результати. Особливо це стосується двох найбільших останніх метааналізів: Bornstein et al. 2018 р., куди було включено 1879 пацієнтів з дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) [14], а також огляду Ziganshina et al. 2020 р., у якому аналізували дані 1601 пацієнта із семи РКД [15].

**Метою** нашого метааналізу було вивчення профілю безпеки Церебролізіну з використанням широкого підходу до відбору й оцінки доступної літератури.

## 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### 2.1. Відбір досліджень і джерел інформації

Щоб окреслити питання, на яких фокусується наше дослідження, ми використовували модель PICO (популяція — ішемічний інсульт, втручання — інфузія Церебролізіну, препарат порівняння — плацебо або фізіологічний розчин, результат — параметри безпеки, які будуть докладно пояснені далі). Протокол доступний у реєстрі OSF, <https://osf.io/sxufq>, доступ 18 листопада 2021 року [16]. Перед початком впровадження проєкту ми перевірили наявність подібних оглядів у міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів PROSPERO, щоб уникнути дублювання.

### 2.2. Критерії включення і виключення

Ми включили рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження, завершені до 28 лютого 2021 року, а також оцінку безпеки Церебролізіну як доповнення до стандартного лікування ішемічного інсульту. Для включення в цей метааналіз ми брали лише повнотекстові статті. Жодних обмежень не було накладено на мову, публікацію (рік,

тип або статус), кінцеву точку дослідження (тривалість, термін спостереження, тип показників результату) або лікування (вікно лікування, дозування, частота або тривалість). Якщо публікації не містили всіх деталей, необхідних для всебічної оцінки безпеки, у їх авторів ми запитували додаткові документи дослідження, як-от протоколи дослідження або звіти про клінічні дослідження.

З метааналізу були виключені дослідження, які не відповідали критеріям включення, а також такі, за якими не вдалося отримати повні дані про результати або інформацію, необхідну для проведення метааналізу. Параметрами безпеки були побічні події, серйозні побічні події, серйозні несприятливі події без летального результату і смерть, визначені відповідно до нинішніх критеріїв Європейського агентства з лікарських засобів, описаних у Примітці для настанови з управління даними про клінічну безпеку: визначення і стандарти (CPMP/ICH/377/95).

Інформація отримана з Embase, PubMed і кокрівської бази даних систематичних оглядів до кінця лютого 2021 року. Для подальшого відбору досліджень для цього огляду ми також перевірили основні посилання на огляди й реєстри досліджень (ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov>; реєстр ISRCTN, <http://www.isrctn.com>, доступ 2 квітня 2021 р.). Ми зв'язалися з авторами неопублікованих, але зареєстрованих досліджень, і виробником Церебролізіну з проханням надати нам додаткові докази й посилання для проведення метааналізу. Пошуковий термін «Церебролізін» застосовували до всіх пошукових запитів в електронній базі даних. Стратегія пошуку для Embase була («Церебролізін»/exp АБО Церебролізін), а для PubMed — («Церебролізін» (Додаткова концепція) АБО «Церебролізін» (усі поля)). Фільтри не використовували. Потім деталі статті було експортовано й упорядковано за допомогою електронної таблиці. Повторювані записи видаляли автоматично на основі цифрових ідентифікаторів об'єктів і вручну на основі заголовків. Рецензію проводили два незалежні рецензенти (S.S. і D.B.), вирішуючи розбіжні оцінки консенсусом. Програмне забезпечення Abstrakr використовували для полегшення перегляду заголовків і резюме (за наявності). Подальший відбір проводили вручну на основі доступних повних текстів. Ми переклали повні тексти звітів про дослідження, опубліковані іншими мовами, крім англійської, які були визнані прийнятними на основі анотації англійською мовою. Дослідження, отримані в результаті пошуку цитат, перевіряли на придатність і перехресно перевіряли з уже придатними записами.

Дані з кожної включеної публікації вилучали два рецензенти, які працювали незалежно один від одного й використовували форму вилучення, розроблену для дослідження. Кожне включене РКД було оцінено щодо відбору, продуктивності, виявлення, вичерпаності й упередженості у звітах та інших упереджень, які могли бути виявлені під час розгляду. Розбіжності щодо видобутих елементів, класифікації доказів або оцінки розміру ефекту вирішували консенсусом; якщо консенсусу не було досягнуто, залучали третього члена команди (L.B.). Включення будь-яких додатків для конкретного дослідження було задокументовано у виносках

таблиці ризику упередженості (RoB). Крім того, індивідуальні дані пацієнтів були отримані для таких РКД: Gharagozli et al., 2011; Heiss et al., 2012; Lang et al., 2012; Muresanu et al., 2016, і Guekht et al., 2015 [9; 17—20]. Зведені дані з публікацій та індивідуальні дані пацієнтів були перехресно перевірені. У разі невідповідностей зв'язувалися з авторами оригіналу для уточнення. Усі невідповідності можна було усунути, вони були пов'язані з різними основними наборами даних (безпека, ІТТ (намір лікувати), FAS (повний набір аналізів)). Не вдалося отримати інформацію щодо несприятливих подій і серйозних побічних подій для одного з досліджень [17]. Воно було виключене з відповідних аналізів.

### 2.3. Статистичний аналіз

Результати щодо безпеки були такими: смертельні випадки з усіх причин, пацієнти з принаймні однією побічною подією (ПП), пацієнти з принаймні однією серйозною побічною подією (СПП) і пацієнти з принаймні однією нефатальною серйозною побічною подією (НФСПП). Усі результати безпеки були проаналізовані на основі коефіцієнтів ризику (RR) і їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ). В одному дослідженні не було інформації про ПП і СПП. Це дослідження було виключено з відповідного аналізу. Ми застосували модель випадкових ефектів (DerSimonian-Laird), в основі якої є коефіцієнт ризику (RR) як величина ефекту для бінарних критеріїв безпеки. Величини ефекту були подані з 95 % ДІ та відповідними значеннями *p*. Гетерогенність оцінювали за допомогою процедури І-квадрат ( $I^2$ ). Усі метааналізи проводили за допомогою Revman (версія 5.4, Кокранівська співпраця, Лондон, Англія).

На додаток до об'єднаних аналізів у всіх включених рандомізованих дослідженнях проводили аналіз чутливості з використанням таких категорій стратифікації,

включаючи подальше об'єднання підгруп і формальні тести на взаємодію:

- 20—30 мл проти 50 мл;
- 20—30 мл < 20 днів проти 20—30 мл > 20 днів;
- 50 мл < 20 днів проти 50 мл > 20 днів;
- початок лікування протягом 24 годин після інсульту проти початку лікування через > 24 години після розвитку інсульту;
- дослідження, опубліковані незалежно й доступні в Інтернеті.

Для всіх аналізів підгруп проводили тести на підгрупову взаємодію і гетерогенність підгруп на основі критерію  $\chi^2$ -квадрат і  $I^2$ . Як поріг для інтерпретації даних використовували рівень значущості  $\alpha = 0,05$ . Оцінка ризику упередженості (RoB) для оцінки безпеки була виконана з використанням усіх доступних даних з оригінальних публікацій. У незрозумілих випадках додаткову інформацію запитували в авторів оригінальних статей. Включення будь-яких додатків для конкретного дослідження було задокументовано у виносках таблиці RoB.

### 3. РЕЗУЛЬТАТИ

Процес систематичного пошуку дав 1734 результати з баз даних і 20 записів, отриманих за допомогою інших методів, описаних у методології дослідження. Блок-схема процесу пошуку подана на рис. 1. Детальні оцінки ризику упередженості доступні в таблиці додаткових матеріалів S1 (Примітка ред.: Тут не наведена). Дослідження загалом показали низький ризик упередженості за шістьма проаналізованими критеріями (відбір, продуктивність, виявлення, вичерпаність, звітність та інше), за винятком трьох випробувань, у яких не було інформації, що призвело до нечітких результатів оцінки [17; 21; 22].

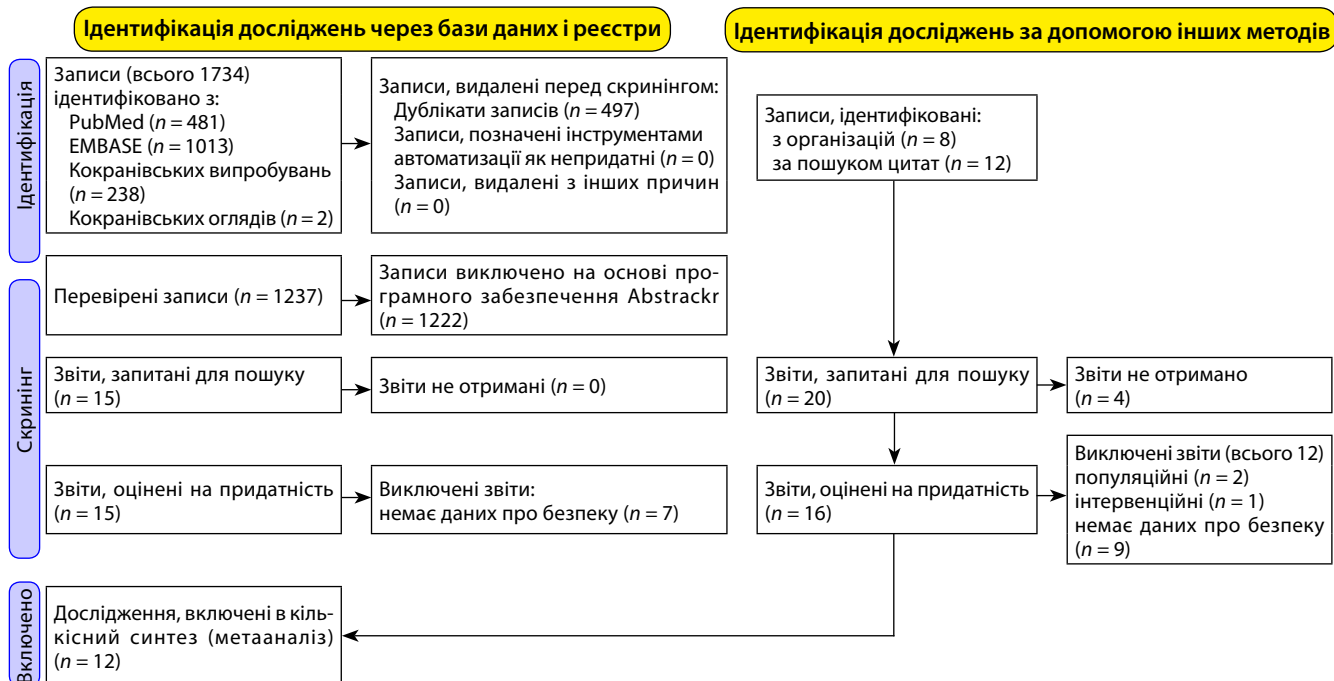


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA, що висвітлює процес відбору досліджень

Критеріям включення відповідали 12 досліджень, що надавали дані про безпеку застосування Церебралізіну

у 2202 пацієнтів із 2274 рандомізованих пацієнтів у дослідженнях, відібраних для формального аналізу (табл. 1).

Таблиця 1. Опис досліджень і популяцій, включених до офіційного аналізу

Перший автор і рік	Кількість учасників	Схема лікування Церебролізином	Ініціація режиму порівняння	Вікно ініціації	Кінцева точка	Країни	Базовий рівень NIHSS
Ladurner, 2005 [21]	$n = 146$	50 мл/день протягом 121 дня	Плацебо (0,9 % фізіологічний розчин)	Протягом 24 год	CNS на 21 день	Австрія, Чеська Республіка, Угорщина	CNS <sup>1</sup> 6,9 <sup>1</sup> 6,7 <sup>1</sup> NIHSS 9,2 <sup>5</sup> 9,6 <sup>5</sup>
Skvortsova, 2004 [22]	$n = 60$	10 або 50 мл/день протягом 10 днів	Плацебо (0,9 % фізіологічний розчин)	Протягом 12 год	MPT об'єм інфаркту на 30 день	Росія, Румунія	13,1 <sup>1,4</sup> 12,6 <sup>1</sup>
		+100 мг АСК/добу протягом 10 днів					
		+ 250 мг АСК/день протягом 90 днів + пентоксифілін (1—21 дні: 300 мг, 22—90 дні: 800 мг/добу)					
Shamalov, 2010 [23]	$n = 47$	50 мл/день протягом 10 днів	Плацебо (0,9 % фізіологічний розчин)	Протягом 12 год	MPT об'єм інфаркту на 30 день	Росія	7,7 <sup>1</sup> 8,6 <sup>1</sup>
		+100 мг АСК/добу протягом 10 днів					
Gharagozli, 2017 [17]	$n = 100$	День 1—7: 30 мл/день Тиждень 2—4: 10 мл/день, 5 днів/тиждень	Плацебо (0,9 % фізіологічний розчин)	Протягом 18 год	NIHSS на 30-й день	Іран	9,1 <sup>1</sup> 11,1 <sup>1</sup>
		+ базисна терапія					
Heiss, 2012 [18]	$n = 1070$	Церебролізін 30 мл/день протягом 10 днів	Плацебо (0,9 % фізіологічний розчин)	Протягом 12 год	Композит NIHSS, mRS, BI на день 90	Китай, Гонконг, Південна Корея, М'янма	9 <sup>2</sup> 9 <sup>2</sup>
		+100 мг АСК/день протягом 90 днів					
Lang, 2013 [19]	$n = 119$	Церебролізін 30 мл/день протягом 10 днів	Плацебо (0,9 % фізіологічний розчин)	Одразу після інфузії rt-PA	mRS на 90 день	Австрія, Хорватія, Чеська Республіка, Словаччина, Словенія	12,3 <sup>1</sup> 11,0 <sup>1</sup>
		+rt-PA протягом 60 хв		Протягом 3 год			
Amiri-Nikpour, 2014 [24]	$n = 46$	Церебролізін 30 мл/день протягом 10 днів	Плацебо	Протягом 6—24 год	NIHSS на 30, 60, 90 день	Іран	14 <sup>2</sup> 14 <sup>2</sup>
		+100 мг АСК					
Muresanu, 2016 [9]	$n = 208$	Церебролізін 30 мл/день протягом 21 дня	Плацебо	Протягом 24—72 год	ARAT на 90 день	Румунія, Україна, Польща	9,1 <sup>1</sup> 9,2 <sup>1</sup>
		+ базисна терапія					
Guekht, 2015 [20]	$n = 240$	Церебролізін 30 мл/день протягом 21 дня	Плацебо	Протягом 24—72 год	ARAT на 90 день	Росія	7,5 <sup>1</sup>
Chang, 2016 [25]	$n = 70$	30 мл/день протягом 21 дня	Плацебо (0,9 % фізіологічний розчин)	Протягом 7 днів	FMA-T на 29 день	Корея	8,4 <sup>1</sup>
Хуе, 2016 [26]	$n = 84$	Церебролізін 30 мл/день протягом 10 днів	Плацебо NBP	Протягом 12 год	NIHSS та BI День 30	Китай	13,3 <sup>1</sup> 12,7 <sup>1</sup>
		+ базисна терапія					
Stan, 2017 [10]	$n = 84$	Церебролізін 30 мл/день протягом 10 днів	Плацебо	Протягом 48 год	NIHSS на 30 день	Румунія	8,9 <sup>1</sup> 7,8 <sup>1</sup>

Примітки. <sup>1</sup> — Середні значення (Церебролізін проти плацебо); <sup>2</sup> — медіани (Церебролізін проти плацебо); <sup>3</sup> — усі рандомізовані групи; <sup>4</sup> — група 50 мл; <sup>5</sup> — Немає доступного NIHSS, NIHSS отримано з CNS (Canadian Neurological Scale) з використанням перевіреної моделі конверсії [27]. NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; АСК — ацетилсаліцилова кислота; rt-PA — альтеплаза; NBP — м'які желатинові капсули бутілфталіду; ARAT — Action Research Arm Test; FMA — оцінка Фугля-Мейєра

Усі дослідження були заявлені як плацебо-контрольовані, з використанням фізіологічного розчину. У деяких випадках застосовували спе-

ціальні процедури, щоб приховати колір інфузійних ліній. Базові характеристики досліджень подані в табл. 2.

Таблиця 2. Демографічні характеристики досліджень, включених до аналізу

Змінні Дослідження	Вік (середнє; SD), роки		Чоловіча стать (n; %)	
	Церебролізін	Плацебо	Церебролізін	Плацебо
Ladurner, 2005 [21]	65; 1,17	65; 1,32	47; 60,3	38; 55,9
Skvortsova, 2004 [22]	Вік 45—85		Немає даних	
Shamalov, 2010 [23]	Вік 45—85		Немає даних	
Gharagozli, 2017 [17]	69,0; 10,7	66,5; 12,2	27; 54	26; 52
Heiss, 2012 [18]	65,0; 12,22	65,6; 11,71	314; 59,6	326; 60,4
Lang, 2013 [19]	65,6; 11,30	67,0; 10,56	40; 66,7	37; 62,7
Amiri-Nikpour, 2014 [24]	60; 9,6	60,1; 10	12; 51,2	10; 47,6
Muresanu, 2016 [9]	64,9; 9,8	63,0; 10,6	70; 67,3	63; 60,6
Guekht, 2015 [20]	63,8		59,7	
Chang, 2016 [25]	64,7; 10,1	63,0; 10,6	29; 82,9	24; 72,7
Xue, 2016 [26]	66,5; 8,1	68,4; 4,2	9; 45	10; 50
Stan, 2017 [10]	62,96; 10,9	65,23; 11,1	19; 63,3	20; 66,5

### 3.1. Летальні випадки

Загалом з усіх проаналізованих досліджень отримано дані про 45 летальних випадків серед 1101 суб'єкта, які отримували Церебролізін (4,1%), порівняно з 55 смертями серед 1101 суб'єкта, які отримували плацебо (5,0%). Смертність оцінювали за допомогою співвідношення ризиків.

Комбіноване RR для смертей від усіх причин демонструвало невелику перевагу Церебролізіну зі зниженням ризику смерті на 17%, що було статистично невірогідним з  $p = 0,36$  ( $RR = 0,83$ ; 95% ДІ = 0,57—1,23,  $p = 0,36$ , модель випадкових ефектів, рис. 2).

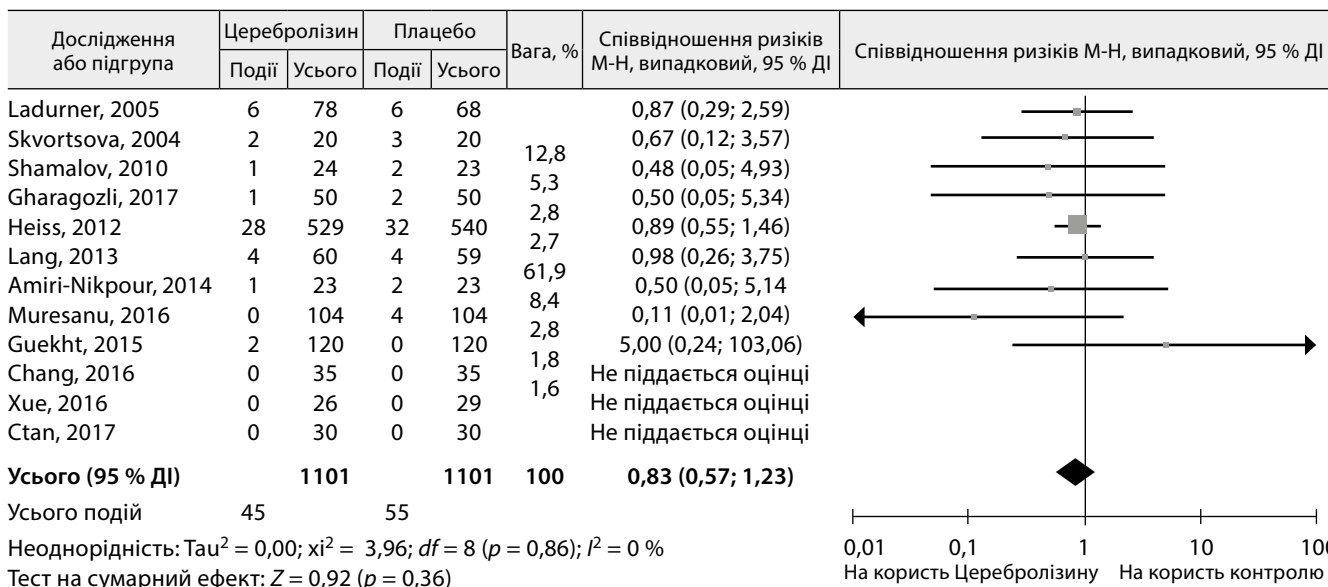


Рисунок 2. Смерті (з усіх причин); порівняння Церебролізіну з плацебо, популяція безпеки, випадкові ефекти, М-Н<sup>1</sup>, співвідношення ризиків (RR)

<sup>1</sup> М-Н — Mantel-Haenszel Test.

### 3.2. Серйозні побічні події (СПП)

СПП були зареєстровані загалом у 85 з 1078 пацієнтів, які отримували Церебролізін (7,9 %), порівняно з 85 із 1076 пацієнтів, які отримували плацебо (7,9 %).

Комбіноване *RR* для пацієнтів із принаймні одною СПП не показало різниці між групами (*RR* = 0,99; 95 % ДІ = 0,74—1,32, *p* = 0,95, модель випадкових ефектів, рис. 3).

Дослідження або підгрупа	Церебролізін		Плацебо		Вага, %	Співвідношення ризиків М-Н, випадковий, 95 % ДІ	Співвідношення ризиків М-Н, випадковий, 95 % ДІ
	Події	Усього	Події	Усього			
Ladurner, 2005	6	78	7	68	7,7	0,75 (0,26; 2,12)	
Skvortsova, 2004	2	20	3	20	2,9	0,67 (0,12; 3,57)	
Shamalov, 2010	3	24	4	23	4,3	0,72 (0,18; 2,87)	
Gharagozli, 2017	3	50	4	50	4,0	0,75 (0,18; 3,18)	
Heiss, 2012	40	529	36	540	44,0	1,13 (0,73; 1,75)	
Lang, 2013	12	60	7	59	11,2	1,69 (0,71; 3,98)	
Muresanu, 2016	3	104	7	104	4,7	0,43 (0,11; 1,61)	
Guekht, 2015	8	120	4	120	6,0	2,00 (0,62; 6,46)	
Chang, 2016	1	35	1	33	1,1	0,94 (0,06; 14,47)	
Xue, 2016	7	28	11	29	13,2	0,66 (0,30; 1,46)	
Ctan, 2017	0	30	1	30	0,8	0,33 (0,01; 7,87)	
<b>Усього (95 % ДІ)</b>		<b>1078</b>		<b>1078</b>	<b>100</b>	<b>0,99 (0,74; 1,32)</b>	

Усього подій 85 85  
 Неоднорідність:  $Tau^2 = 0,00$ ;  $\chi^2 = 7,07$ ;  $df = 10$  ( $p = 0,72$ );  $I^2 = 0\%$   
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 0,06$  ( $p = 0,95$ )

Рисунок 3. Серйозні побічні події (пацієнти з принаймні одною СПП); порівняння Церебролізіну з плацебо в популяції безпеки, випадкові ефекти, М-Н, співвідношення ризиків

### 3.3. Побічні події

Побічні події були зареєстровані загалом у 472 із 1078 пацієнтів, які отримували Церебролізін (43,8 %), порівняно з 470 із 1078 пацієнтів, які отримували плацебо (43,6 %).

Комбіноване *RR* для пацієнтів із принаймні одною ПП не показало різниці між групами (*RR* = 0,98; 95 % ДІ = 0,88—1,09;  $p = 0,73$ , модель випадкових ефектів, рис. 4).

Дослідження або підгрупа	Церебролізін		Плацебо		Вага, %	Співвідношення ризиків М-Н, випадковий, 95 % ДІ	Співвідношення ризиків М-Н, випадковий, 95 % ДІ
	Події	Усього	Події	Усього			
Ladurner, 2005	13	78	7	68	1,6	1,62 (0,69; 3,82)	
Skvortsova, 2004	9	20	7	20	2,0	1,29 (0,60; 2,77)	
Shamalov, 2010	6	24	14	23	2,0	0,41 (0,19; 0,88)	
Gharagozli, 2017	12	50	14	50	2,6	0,86 (0,44; 1,66)	
Heiss, 2012	242	529	243	540	25,7	1,02 (0,89; 1,16)	
Lang, 2013	53	60	57	59	29,8	0,91 (0,82; 1,01)	
Muresanu, 2016	72	104	74	104	19,8	0,97 (0,81; 1,16)	
Guekht, 2015	31	120	19	120	4,2	1,63 (0,68; 2,72)	
Chang, 2016	1	35	1	35	0,2	1,00 (0,07; 15,36)	
Xue, 2016	12	28	12	29	3,0	1,04 (0,56; 1,90)	
Ctan, 2017	21	30	22	30	9,3	0,95 (0,69; 1,31)	
<b>Усього (95 % ДІ)</b>		<b>1078</b>		<b>1078</b>	<b>100</b>	<b>0,98 (0,88; 1,09)</b>	

Усього подій 472 470  
 Неоднорідність:  $Tau^2 = 0,01$ ;  $\chi^2 = 14,29$ ;  $df = 10$  ( $p = 0,16$ );  $I^2 = 30\%$   
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 0,35$  ( $p = 0,73$ )

Рисунок 4. Побічні події (пацієнти з принаймні одною СПП); порівняння Церебролізіну з плацебо в популяції безпеки, випадкові ефекти, М-Н, співвідношення ризиків

### 3.4. Нефатальні серйозні побічні події (НФСПП)

НФСПП були зареєстровані загалом у 41 із 1078 пацієнтів, які отримували Церебролізін (3,8 %), порівняно з 32 із 1078 пацієнтів, які отримували плацебо (3,0 %). Комбіноване *RR* для пацієнтів із принаймні

одною НФСПП показало дещо вищу частоту в групі Церебролізіну, що є статистично невірогідним із  $p = 0,46$  (*RR* = 1,18; 95 % ДІ = 0,715—1,86;  $p = 0,46$ , модель випадкового ефекту, рис. 5).

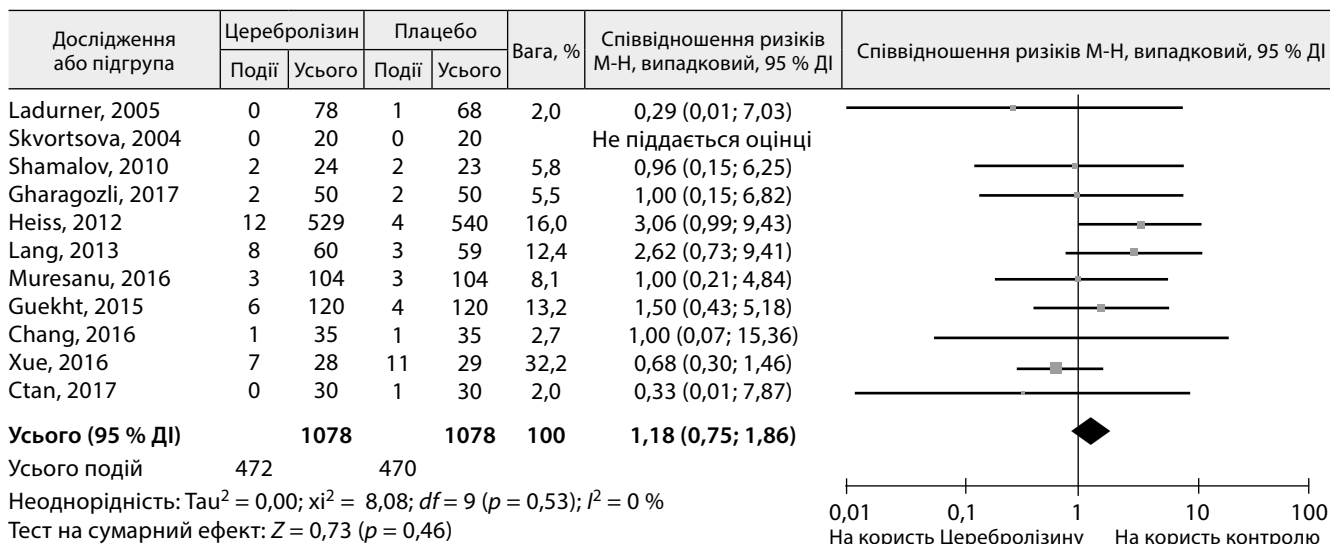


Рисунок 5. Нефатальні серйозні побічні події (пацієнти з принаймні одною СПП); порівняння Церебролізіну з плацебо в популяції безпеки, випадкові ефекти, М-Н, співвідношення ризиків

### 3.5. Аналіз чутливості

Усі результати окремих підгруп, а також усі формально об'єднані результати підгруп були статистично невірогідними, добре підтверджуючи результати грубого об'єднання в усіх включених рандомізованих

дослідженнях. Результати цих аналізів подані в табл. 3. Ефекти для підгрупи Церебролізіну в дозі 50 мл, у якій лікування тривало протягом 20 днів або більше, не можна було оцінити на основі ідентифікованих даних.

Таблиця 3. Результати аналізу чутливості підгруп. Коефіцієнти ризику оцінки ефекту обчислюються за допомогою методу Мантеля — Хензеля (випадковий, 95 % довірчий інтервал)

Вибірка/показники	Усі дослідження	Доза Церебролізіну 20—30 мл			Доза Церебролізіну 50 мл		Початок застосування		Доступні дослідження online
		Усі	< 20 днів	≥ 20 днів	Усі	< 20 днів	≤ 24 год	> 24 год	
<b>Летальні випадки</b>									
№ дослідження	12	9	5	3	3	3	8	4	11
Розмір вибірки	2202	1969	1351	518	233	233	1624	578	1962
Оцінка ефекту	0,83 (0,57; 1,23)	0,86 (0,55; 1,33)	0,88 (0,56; 1,39)	0,73 (0,02; 30,67)	0,75 (0,32; 1,76)	0,75 (0,32; 1,76)	0,84 (0,57; 1,25)	0,73 (0,02; 30,67)	0,81 (0,55; 1,20)
<b>Серйозні побічні події</b>									
№ дослідження	11	8	4	3	3	3	7	4	10
Розмір вибірки	2154	1923	1305	518	233	233	1578	578	1914
Оцінка ефекту	0,99 (0,74; 1,32)	1,05 (0,77; 1,43)	1,07 (0,75; 1,54)	0,98 (0,34; 2,87)	0,72 (0,34; 1,52)	0,72 (0,34; 1,52)	1,00 (0,73; 1,36)	0,92 (0,38; 2,23)	0,95 (0,70; 1,28)
<b>Побічні події</b>									
№ дослідження	11	8	4	3	3	3	7	4	10
Розмір вибірки	2156	1923	1305	518	233	233	1578	578	1916
Оцінка ефекту	0,98 (0,88; 1,09)	0,97 (0,89; 1,05)	0,95 (0,88; 1,03)	1,18 (0,74; 1,86)	0,94 (0,40; 2,17)	0,94 (0,40; 2,17)	0,96 (0,83; 1,10)	1,05 (0,84; 1,31)	0,96 (0,89; 1,03)
<b>Нефатальні серйозні побічні події</b>									
№ дослідження	11	8	4	3	3	3	7	4	10
Розмір вибірки	2156	1923	1305	518	233	233	1578	578	1916
Оцінка ефекту	1,18 (0,75; 1,86)	1,25 (0,77; 2,03)	1,41 (0,52; 3,81)	1,25 (0,50; 3,13)	0,71 (0,14; 3,55)	0,71 (0,14; 3,55)	1,28 (0,64; 2,57)	1,13 (0,47; 2,72)	1,14 (0,70; 1,85)



#### 4. ОБГОВОРЕННЯ

Метою цього дослідження була систематична оцінка результатів безпеки для пацієнтів, які отримували Церебролізін при ішемічному інсульті, у рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Попередні роботи, знайдені в літературних джерелах на цю тему, різнилися за методологією, що призвело до розбіжних висновків [14; 15]. Безпека препарату, подібного до нейротрофічного фактору, раніше оцінена в різних дослідженнях, які подали неоднорідні результати щодо демографічних показників, часу включення і введеної дози, а також часу спостереження.

Для усунення повідомлених розбіжностей між дослідженнями, що оцінюють безпеку Церебролізіну після гострого ішемічного інсульту, цей метааналіз мав на меті включити максимальну кількість РКД і пацієнтів, а також заповнити наявні прогалини в інформації про безпеку, звернувшись до першоджерел і запросивши додаткові матеріали в авторів оригінальних статей і виробника Церебролізіну. Прагнення забезпечити додаткову ясність щодо безпеки втручання є важливим з огляду на його широке використання і рекомендації в клінічних настановах [11; 12] у поєднанні з величезним глобальним тягарем ішемічного інсульту [1]. Оскільки поширеність факторів ризику, які пов'язані з цим захворюванням (наприклад, старіння і спосіб життя), також збільшується, майбутні зусилля щодо вдосконалення втручань, спрямовані на пом'якшення його наслідків, повинні бути посилені профілактичними заходами [28].

Наш зведений аналіз 2202 пацієнтів не виявив жодних ознак щодо небезпеки Церебролізіну. Це стосується об'єднаних аналізів 12 РКД, а також усіх аналізів підгруп ( $p > 0,05$ ). Найменшу частоту СПП порівняно з плацебо виявлено в разі застосування найвищої дози Церебролізіну (50 мл) — демонструється помірне зниження частоти СПП порівняно з плацебо. Крім того, спостерігається тенденція до загального зниження смертності від усіх причин. Цікаво відзначити, що найменшу частоту СПП і НФСПП виявлено для найвищої дози Церебролізіну зі зниженням ризику більше ніж на 25 % порівняно з плацебо.

СПП може бути смерть та інші явища. Ziganshina et al. 2020 року проводили оцінку шести досліджень смерті від усіх причин ( $RR = 0,9$ ) [15]. Однак для СПП і нефатальних СПП вони включили лише чотири дослідження. Щодо летальних СПП вищезгадане дослідження включало лише аналіз трьох досліджень, хоча інформація щодо летальних СПП була доступна загалом у шести дослідженнях, а інформація про СПП була доступна для чотирьох досліджень. Gharagozli et al. 2017 року оцінювали нефатальні СПП і не оцінювали фатальні СПП (незважаючи на одну смерть в групі Церебролізіну та дві смерті в групі плацебо) [17]. Причина такого підходу може полягати в тому, що «всі смерті сталися протягом семиденного періоду гострої фази після інсульту через тяжкість інсульту». Gharagozli et al. пише в статті: «Троє пацієнтів померли в гострій фазі через тяжкість інсульту». Для послідовності виключення таких пацієнтів з аналізу летальних СПП зазвичай потребує подібного підходу для нефатальних СПП.

Тому ми стверджуємо, що в дослідженні Ziganshina et al. 2020 року оцінка летальних СПП проти нефатальних СПП мала два ключових обмеження, які офіційно не розглядаються в огляді: 1) зведення аналізу летальних СПП до досліджень лише з інформацією про нефатальні СПП; 2) виключення одного дослідження з аналізу фатальних СПП без визначення загального правила, щоб описати відбір як особливу підмножину із загальної популяції летальних СПП.

У наш метааналіз безпеки ми включили 12 досліджень, які надають детальну інформацію про СПП. У всіх випробуваннях летальні й нефатальні СПП чітко вказані як такі у першоджерелах. У деяких випробуваннях було лише кілька летальних випадків, але жодних інших СПП (нелетальні = 0). В одному дослідженні не було інформації про СПП [24]. Визначення СПП не пов'язане з передбачуваною причиною побічної події (наприклад, «продовження терміну госпіталізації» визнається як СПП незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з основним захворюванням). Крім того, час виникнення не відіграє жодної ролі в класифікації СПП, за винятком випадків, коли подія сталася протягом періоду випробування препарату на людях. Частиною обмежувальних факторів цього метааналізу є висока неоднорідність досліджень щодо початкової тяжкості інсульту: медіани за NIHSS досягали від 7 до 14. Стратифікований аналіз досліджень інсульту легкого ступеня ( $NIHSS < 8$ ), проти інсульту середньої тяжкості ( $NIHSS > 8$ ) не виявив ознак впливу на результати безпеки (усі взаємодії  $p > 0,8$ ), за єдиним винятком: у разі інсульту легкого ступеня проти інсульту середньої тяжкості тест на відмінності в підгрупах щодо пацієнтів із принаймні одним побічним ефектом показав помірну гетерогенність ( $I^2 = 63,6\%$ ,  $p = 0,10$ ), з нижчими співвідношеннями ризику на користь Церебролізіну в підгрупі інсульту середньої тяжкості ( $RR = 0,95$ ;  $p = 0,33$ ), порівняно з вищими співвідношеннями ризику в підгрупі інсульту легкого ступеня ( $RR = 1,26$ ;  $p = 0,16$ ). Іншим обмеженням є недостатня інформація з деяких із включених досліджень, незважаючи на особливі запити авторам щодо надання додаткової інформації, а також брак більш тривалих поздовжніх спостережень безпеки (6 місяців, один рік), які були недостатні в рандомізованих клінічних дослідженнях. Це слід враховувати в рамках планів майбутніх досліджень.

Основною перевагою цієї статті є включення найбільшої на сьогодні кількості досліджень з використання Церебролізіну в пацієнтів з інсультом, що містить загалом 12 рандомізованих подвійних сліпих досліджень. Важливою перевагою є включення додаткового матеріалу, який за запитом надавали автори оригінальних досліджень, якщо публікації з узагальненими розділами безпеки не надавали достатньо даних для всіх цікавих результатів безпеки. Це проблема, з якою стикаються багато таких досліджень. Отже, можна було отримати максимум даних щодо безпеки. Ще однією перевагою є однорідність результатів безпеки в усіх аналізах чутливості, що підтверджує основний результат і демонструє надійність результатів безпеки за всіма напрямками аналізу.

Цей комплексний метааналіз безпеки показує дуже добрий профіль безпеки для пацієнтів, які отримували Церебролізін після гострого ішемічного інсульту, порівняно з плацебо. Хоча жоден з аналізів не надав доказів щодо проблем з безпекою, спостерігалася тенденція до переваги Церебролізіну в високих дозах і при інсульті середньої тяжкості щодо зменшення частоти серйозних побічних ефектів. Бажано провести подальші рандомізовані клінічні дослідження, щоб надати додаткові докази на основі більшої тривалості спостережень і змішаних або повторюваних циклів лікування. Крім того, розвиток досліджень ефективності також сприятиме зміцненню сучасних тверджень щодо безпеки цього втручання.

### Список літератури / References

- Gorelick P.B. The Global Burden of Stroke: Persistent and Disabling. *Lancet Neurol.* 2019. 18. 417-418.
- Markus H.S., Brainin M. COVID-19 and Stroke — A Global World Stroke Organization Perspective. *Int. J. Stroke.* 2020. 15. 361-364.
- Gache K., Leleu H., Nitenberg G., Woimant F., Ferrua M., Minvielle E. Main Barriers to Effective Implementation of Stroke Care Pathways in France: A Qualitative Study. *BMC Health Serv. Res.* 2014. 14. 95.
- Brainin M. Cerebrolysin: A Multi-Target Drug for Recovery after Stroke. *Expert Rev. Neurother.* 2018. 18. 681-687.
- Muresanu D.F., Strilciuc S., Stany A. Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *CNS Drugs.* 2019. 33. 841-847.
- Muresanu D.F. Neuromodulation with Pleiotropic and Multimodal Drugs — Future Approaches to Treatment of Neurological Disorders. In Proceedings of the Brain Edema XIV. Czernicki Z., Baethmann A., Ito U., Katayama Y., Kuroiwa T., Mendelow D., Eds.; Vienna, Austria: Springer, 2010. P. 291-294.
- Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M., Gheorghita E., Florian S.I., Stan H., Blaga A., Ianovici N., Iencean S.M., Turliuc D. et al. A Retrospective, Multi-Center Cohort Study Evaluating the Severity-Related Effects of Cerebrolysin Treatment on Clinical Outcomes in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015. 14. 587-599.
- Taylor E.M. The Impact of Efflux Transporters in the Brain on the Development of Drugs for CNS Disorders. *Clin. Pharm.* 2002. 41. 81-92.
- Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoernberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C., Rahlfs V.W., Doppler E., Meier D., Moessler H. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke.* 2016. 47. 151-159.
- Stan A., Birlu C., Blesneag A., Iancu M. Cerebrolysin and Early Neurorehabilitation in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study. *J. Med. Life.* 2017. 10. 216-222.
- Beghi E., Binder H., Birlu C., Bornstein N., Diserens K., Groppa S., Homberg V., Lisnic V., Pugliatti M., Randall G. et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies Guideline on Pharmacological Support in Early Motor Rehabilitation after Acute Ischaemic Stroke. *Eur. J. Neurol.* 2021. 28. 2831-2845.
- Platz T. Rehabilitative Therapy for Arm Paresis Following a Stroke. 2020. Available online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html> (accessed on 10 October 2021).
- Teasell R., Hussein N., Mirkowski M., Vanderlaan D., Saikaley M., Longval M., Iruthayarajah J. Stroke Rehabilitation Clinician Handbook. 2020. Available online: [http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%204\\_Upper%20Extremity%20Post%20Stroke\\_ML.pdf](http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%204_Upper%20Extremity%20Post%20Stroke_ML.pdf) (accessed on 10 October 2021).
- Bornstein N.M., Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Homberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Muresanu D. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Early Post-Stroke Recovery: A Meta-Analysis of Nine Randomized Clinical Trials. *Neurol. Sci.* 2018. 39. 629-640.
- Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for Acute Ischaemic Stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. 12. CD007026.
- Strilciuc S. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials. OSF Registry. 2021.
- Gharagozli K., Harandi A.A., Houshmand S., Akbari N., Muresanu D.F., Vester J., Winter S., Moessler H. Efficacy and Safety of Cerebrolysin Treatment in Early Recovery after Acute Ischemic Stroke: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Clinical Trial. *J. Med. Life.* 2017. 10. 153-160.
- Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. 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. 630-636.
- Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D.; 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. 95-104.
- Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Hoernberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Doppler E., Winter S. et al. Safety and Efficacy of Cerebrolysin in Motor Function Recovery after Stroke: A Meta-Analysis of the CARs Trials. *Neurol. Sci.* 2017. 38. 1761-1769.
- Ladurner G., Kalvach P., Moessler H., Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective Treatment with Cerebrolysin in Patients with Acute Stroke: A Randomised Controlled Trial. *J. Neural. Transm.* 2005. 112. 415-428.
- Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrol. I Psikhiatrii Im. S.S. Korsakova.* 2004. 104. 51-55.
- Shamalov N.A., Stakhovskaia L.V., Burenchev D.V., Kichuk I.V., Tvorogova T.V., Botsina A.I., Smychkov A.S., Kerbikov O.B., Moessler H., Novak P. et al. The effect of cerebrolysin in dosage 50 ml on the volume of lesion in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrol. I Psikhiatrii Im. S.S. Korsakova.* 2010. 110. 34-37.
- Amiri-Nikpour M.R., Nazarbaghi S., Ahmadi-Salmasi B., Mokari T., Tahamtan U., Rezaei Y. Cerebrolysin Effects on Neurological Outcomes and Cerebral Blood Flow in Acute Ischemic Stroke. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. 10. 2299-2306.
- Chang W.H., Park C., Kim D.Y., Shin Y.-I., Ko M.-H., Lee A., Jang S.Y., Kim Y.-H. Cerebrolysin Combined with Rehabilitation Promotes Motor Recovery in Patients with Severe Motor Impairment after Stroke. *BMC Neurology.* 2016. 16. 31.
- Xue L.-X., Zhang T., Zhao Y.-W., Geng Z., Chen J.-J., Chen H. Efficacy and Safety Comparison of DL-3-n-Butylphthalide and Cerebrolysin: Effects on Neurological and Behavioral Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Exp. Ther. Med.* 2016. 11. 2015-2020.
- Nilanont Y., Komoltri C., Saposnik G., Cote R., Di Legge S., Jin Y., Prayoonwiwat N., Pongvarin N., Hachinski V. The Canadian Neurological Scale and the NIHSS: Development and Validation of a Simple Conversion Model. *Cereb. Dis.* 2010. 30. 120-126.
- Popa-Wagner Dietary Habits, Lifestyle Factors and Neurodegenerative Diseases. Available online: <https://www.nr-online.org/article.asp?issn=1673-5374;year=2020;volume=15;issue=3;page=394;epage=400;aulast=Popa%2DWagner> (accessed on 3 December 2021).

Надійшла до редакції 18.03.2023

Оригінал статті надрукований: Pharmaceuticals 2021, 14(12), 1297; <https://doi.org/10.3390/ph14121297>

Українською мовою вперше опубліковано в «Міжнародному неврологічному журналі». Том 18, № 5, 2022. <http://www.mif-ua.com/archive/article/52227#prettyPhoto>.

Переклад з англійської: Наталія Купріненко, завідувача редакцією, медичний редактор (Видавничий Дім «Заславський»)